



Université
de Toulouse

THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Institut National Polytechnique de Toulouse (INP Toulouse)

Discipline ou spécialité :

Génie des Procédés et de l'Environnement

Présentée et soutenue par :

M. LÉO VIOLET

le mardi 13 décembre 2016

Titre :

Stratégies expérimentales optimales pour la discrimination de modèles
stoechio-cinétiques

Ecole doctorale :

Mécanique, Energétique, Génie civil, Procédés (MEGeP)

Unité de recherche :

Laboratoire de Génie Chimique (L.G.C.)

Directeur(s) de Thèse :

M. LAURENT PRAT

M. MICHEL CABASSUD

Rapporteurs :

M. JEAN-MARC COMMENGE, UNIVERSITE DE LORRAINE

M. SANDRO MACCHIETTO, IMPERIAL COLLEGE OF SCIENCE LONDRES

Membre(s) du jury :

M. CHRISTIAN JALLUT, UNIVERSITE LYON 1, Président

M. JEAN-LOUIS DIRION, ECOLE NLE SUP DES MINES ALBI CARMAUX, Membre

Mme KARINE LOUBIERE, INP TOULOUSE, Membre

M. MICHEL CABASSUD, UNIVERSITE TOULOUSE 3, Membre

Remerciements

Ces trois années en thèse ont, pour moi, été enrichissantes à tout point de vue, que ce soit pour l'expérience professionnelle ou pour l'expérience humaine. La première chose que j'ai à dire, c'est que la Laboratoire de Génie Chimique a la chance d'être composé de personnes avec qui c'est un plaisir de travailler au quotidien : que ce soit le personnel administratif, les supports techniques, les chercheurs et enseignants-chercheurs, ou encore les doctorants et post-doctorants. Il en résulte un milieu professionnel très agréable, qui permet un certain épanouissement et apporte un réel soutien lors des phases de travail difficiles.

Je commencerai par remercier les personnes sans qui la thèse n'aurait pas eu lieu, et sans qui elle n'aurait certainement pas été la même : mes encadrants. Merci de m'avoir choisi, de m'avoir soutenu et de m'avoir fait confiance pendant ces trois ans.

Côté LGC, merci à Laurent Prat et à Michel Cabassud, d'avoir co-dirigé mon travail, et à Karine Loubière de l'avoir co-encadré. Vous avez formé un trio très complémentaire, et avec qui ça a toujours été un plaisir de travailler. Que le travail aille bien ou soit difficile, je pouvais toujours compter sur votre enthousiasme, votre soutien, vos compétences pour m'aider et me faire avancer. Merci à Laurent dont les compétences presque innées pour prendre du recul, recontextualiser, apporter des nouvelles idées, ont permis de débloquent bon nombre de situations et ont apporté un soutien toujours rafraichissant après chaque réunions. Merci à Michel pour le soutien sur les questions un peu plus techniques (outils numériques, optimisation, etc.), au cœur du sujet de la thèse. Enfin, un grand merci à Karine, pour le soutiens moral à chaque fois que ce fut nécessaire (et ce le fut), et pour ton investissement dans la rédaction du manuscrit (de la publication, et de chaque rapport en fait !). C'est sûr, ce n'est pas toujours rapide et facile à corriger (et recorriger), mais si le manuscrit se lit comme un « roman policier » (ce n'est pas moi qui l'ai dit), c'est en grande partie grâce à toi !

Du côté de SANOFI, je commencerai par remercier Stéphane Hattou, qui ne fait plus parti du groupe mais qui est à l'origine du projet, et qui a supervisé mon travail les premiers mois. Merci pour enthousiasme toujours débordant. Je souhaite ensuite remercier Alain Rabion et Bob Samuel qui m'ont suivi par la suite. Les réunions régulières ont grandement aidé à la synthèse et à la

construction de mon travail de thèse, et vos expertises respectives ont beaucoup apporté à différentes étapes de mes travaux.

Je continuerai en remerciant mon jury de thèse. Mes deux rapporteurs, Jean-Marc Commenge et Sandro Macchietto, qui ont d'abord pris le temps de lire et d'évaluer mon manuscrit, puis de proposer une discussion intéressante et pertinente après ma soutenance. Je remercie de même le Président du Jury, Christian Jallut, qui a évalué mon travail avec au moins autant d'attention que mes deux rapporteurs, et dont les commentaires ont sincèrement beaucoup apporté lors de ma défense.

Je vais maintenant remercier l'ensemble des personnes présentes au Laboratoire qui nous apportent un grand support, à nous les thésards, tout au long de nos travaux, et avec qui ça a toujours été un plaisir de travailler. Côté technique, je remercie Alain Pontier pour l'aide apporté pour les manip'. Côté analytique, je remercie Gwénaëlle pour l'aide à l'UV-vis, Marie Line Pern en HPLC, et Marie Line De Solange pour l'ICP. Enfin, je remercie Claudine, Patricia et Dany pour le support administratif, et la bonne humeur continuelle.

Un peu à part je dois remercier Alain Philip, sans qui le LGC ne serait pas le même, et Franck Dunglas, qui se fera un plaisir de garder toutes mes boulettes en mémoire (aidé bien sûr par Sara et Séda)

Je tiens ensuite à remercier l'ensemble de mes collègues, chercheurs, enseignant-chercheurs, post-docs et doctorants, en particulier au sein du département STPI, avec qui ça a été un plaisir de travailler et d'échanger.

Parmi les doctorants, certains (la plupart) sont devenus bien plus que des collègues. D'abord avec les « anciennes » générations : Sara, Séda, Martial, Jennifer, Max, Vincent, Youen et Tristan, que c'est un plaisir de revoir régulièrement. Sont venus ensuite les « nouvelles » générations : Omar et Fatine, mes voisins de bureau préférés, Claire, *the best coworker ever*, mais aussi Manu, Matthieu, Hélène, Lucille, plus tous ceux que je vais certainement oublier :/

Un grand merci à Kevin, Alexandre et Doriane, pour le soutien mutuel, autour d'un café ou d'une (ou deux, ou trois) bière(s), ou d'un barbecue, qui nous a permis de tous aller au bout. Ça vaut aussi pour Franck, éternel stagiaire du LGC. Je continue avec Pierre et Quentin pour les supers soirées LAN (auxquelles ont bien participé Franck et Martial aussi !) et les soirées jeux de plateau ☺. Et enfin merci à mes collocs, Flavie et Marco, avec qui c'est un plaisir de vivre le quotidien.

Pour les renforts extérieurs, je citerai d'abord Vivien (surtout quand il y a du moût ou du houblon, mais pas que), et aussi tous les anciens de l'A7/*Puls'a7 et Reminou*, ceux restés à Toulouse (Claire, Théo et Laavanya 😊) comme ceux éparpillés partout en France où même en Europe (#Oxfordbynight #bier&wurst) : Selim, Mehdi Mangsa, Zézette, Gibot, Phi, Marie Lou, Solène et Alexandra 😊

Je conclurai en remerciant ma famille pour les soutiens à chaque étape de mes (longues) études, d'abord tout près, à Annecy, puis bien plus loin à Toulouse. Ça ne les a pas empêchés d'être présents pour chaque grande étape, et de passer pour découvrir la Ville Rose.

Merci

Sommaire

Remerciements	3
Sommaire	7
Nomenclature	19
Abréviations.....	23
Introduction générale.....	25
Chapitre 1 - Eléments de modélisation et de planification expérimentale	33
Introduction	35
Partie I : Notions fondamentales de modélisation.....	36
I.1 Concepts de base.....	36
I.1.1 Objectif de la modélisation	36
I.1.2 Formalisme d'un modèle.....	36
I.1.2.1 Modèles paramétriques	37
I.1.2.2 Modèles dynamiques	38
I.1.2.3 Modèles stochastiques.....	38
I.1.2.4 Modèles linéaires ou non linéaires.....	39
I.1.3 Les différentes classes de modèle.....	39
I.1.3.1 Les modèles de connaissance.....	39
I.1.3.2 Les modèles de représentation	40
I.1.3.3 Les modèles tendanciels.....	40
I.1.4 Les étapes de la construction d'un modèle.....	40
I.1.4.1 Définition du système.....	41
I.1.4.2 Choix et analyse de la structure du modèle	42
I.1.4.3 Identification des paramètres du modèle	42
I.1.4.4 Analyse de l'estimation des paramètres	43
I.1.4.5 Travail expérimental.....	43
I.2 Identifiabilité et discernabilité structurelle des modèles paramétriques.....	44

I.2.1	Définitions	45
I.2.1.1	Identifiabilité structurelle.....	45
I.2.1.2	Identifiabilité quantitative.....	45
I.2.1.3	Discernabilité structurelle	45
I.2.2	Méthodes de test pour les structures linéaires	46
I.2.2.1	Méthode par transformation de Laplace	47
I.2.2.2	Méthode par transformation de similitude	49
I.2.3	Méthodes de test pour les structures non linéaires	49
I.2.3.1	Méthode de l'analyse par linéarisation.....	50
I.2.3.2	Méthode par transformation de similitude (non SL)	50
I.2.3.3	Méthode par séries de Taylor	51
I.2.4	Méthode pratique de Walter et Pronzato (1994)	51
I.2.5	Méthode pratique de Macchietto (1989).....	52
I.2.5.1	Identifiabilité	52
I.2.5.2	Discernabilité.....	53
I.3	Optimisation des paramètres d'un modèle	54
I.3.1	Les principaux critères d'estimation	54
	Biais d'un estimateur.....	54
	Efficacité d'un estimateur	55
I.3.1.1	Critères quadratiques.....	55
I.3.1.2	Critère du maximum de vraisemblance	57
I.3.1.3	Critères prenant en compte la complexité des modèles	59
I.3.1.4	Critères Bayésiens	59
I.3.1.5	Conclusion	60
I.3.2	Les principaux algorithmes d'optimisation	61
I.3.2.1	Introduction (généralités, robustesse, efficacité)	61
a.	Optima locaux et globaux.....	61
b.	Initialisation	62

c.	Robustesse.....	62
d.	Efficacité ou complexité	62
I.3.2.2	Le choix des optimiseurs	63
a.	Optimiseurs locaux.....	63
b.	Optimiseurs globaux ou stochastiques	64
c.	Optimiseurs hybrides	65
I.3.3	Méthodes d'évaluation de la précision de l'estimation des paramètres.....	66
I.3.3.1	Région et intervalle d'indifférence	66
I.3.3.2	Région et intervalles de confiance	67
a.	Les méthodes de Monte-Carlo	68
b.	Les méthodes d'estimation statistique	68
c.	Approximation par le Hessien du critère d'estimation	69
I.3.4	Méthodes d'évaluation de la validité d'un modèle.....	70
I.4	Conclusion sur la construction d'un modèle	71
I.5	Quelques rappels de cinétique homogène	72
I.5.1	Stœchiométrie.	72
I.5.2	Réactions élémentaires et lois de vitesse	73
I.5.3	Loi de Vant'Hoff.....	74
I.5.4	Loi d'Arrhenius (1889)	74
Partie II :	Méthodes de stratégie expérimentale	76
II.1	Introduction.....	76
II.2	Planification expérimentale optimale	77
II.2.1	Principe.....	77
II.2.2	Planification optimale pour l'estimation des paramètres.....	77
II.2.3	Vers la planification optimale pour la discrimination de modèles.....	79
II.3	Planification expérimentale optimale pour la discrimination de modèles	79
II.3.1	Critères de planification basés sur la divergence	80
II.3.1.1	Critère de Hunter and Reiner (1965).....	80

II.3.1.2	Critère modifié de Hunter and Reiner (1965).....	81
II.3.1.3	Critère de Atkinson and Fedorov (1975)	82
II.3.1.4	Critère de Buzzi-Ferraris and Forzati (1983).....	83
II.3.1.5	Critère d’anticipation (2008, 2009)	84
II.3.2	Critères de planification basée sur l’entropie	85
II.3.3	Les stratégies d’optimisation à plus de deux modèles.....	87
II.3.4	Les stratégies mixtes de planification d’expérience pour l’estimation des paramètres et la discrimination de modèles	88
II.3.4.1	Planification alternée	88
II.3.4.2	Planification par anticipation	88
II.3.4.3	Critères mixtes.....	90
II.3.4.4	Optimisation multicritère	90
II.3.4.5	Conclusion	91
Partie III :	Applications de la stratégie expérimentale pour la discrimination de modèles ...	92
III.1	Domaines d’application.....	92
III.1.1	Cinétique hétérogène.....	93
III.1.2	Bio-ingénierie et pharmacocinétique.....	94
III.1.3	Chimie fine.....	94
III.1.3.1	Travaux de Atkinson et al. (1998).....	95
III.1.3.2	Travaux de McMullen and Jensen (2011) et de Schaber et al. (2014)	95
III.2	Critères de planification	97
III.3	Génération des données expérimentales	98
III.4	Conclusion	99
	Conclusion et objectifs spécifiques	100
	Chapitre 2 - Construction numérique de la stratégie expérimentale et implémentation sous ‘R’ ..	105
	Introduction	107
	Partie I : Description de la stratégie expérimentale développée	108
I.1	Etape (A1) – Expériences préliminaires.....	109

I.2	Etape (A2) – Proposition de modèles.....	109
I.3	Etape (B) – Estimation des paramètres de modèle.....	109
I.4	Etape (C) – Discrimination des modèles.....	110
I.5	Etape (D) – Planification expérimentale.....	111
I.5.1	Critère de planification expérimentale	111
I.5.2	Stratégie d’optimisation à plus de deux modèles	112
I.5.3	Méthode d’optimisation.....	112
I.6	Etape (E) – Expériences	112
I.7	Arrêt de la procédure	113
I.7.1	Faible potentiel de discrimination.....	113
I.7.2	Sélection d’un modèle	113
I.8	Travail complémentaire sur le modèle sélectionné	114
Partie II : Organigramme de programmation de la stratégie développée		115
II.1	Les sous-programmes sous R	115
II.2	La structure du « programme » complet	116
II.3	Tests conditionnels.....	119
II.3.1	Test 1: valeur initiale des paramètres à optimiser	119
II.3.2	Test 2 : convergence de l’algorithme génétique	119
II.3.3	Test 3 : convergence des méthodes locales	120
II.3.3.1	Problème de convergence.....	120
II.3.3.2	Problème d’identifiabilité quantitative	121
II.3.3.3	Problème aux bornes.....	121
II.3.4	Test 4 : Adéquation des modèles	122
II.3.5	Test 5 : Potentiel de discrimination.....	122
II.3.6	Test 6 : Précision de l’estimation des paramètres	123
Conclusion.....		124
Chapitre 3 - Application de la stratégie expérimentale sur un cas d’étude numérique		127
Avant-propos		129

Introduction	130
Part I: Study Case.....	133
I.1 Description of the problem	133
I.2 Establishment of the set of equations.....	134
I.3 Generation of the experimental data and operating domain.....	135
Part II: Experimental design strategy	136
II.1 Description of the overall process.....	136
II.1.1 Steps A1 and A2 – The preliminary steps	136
II.1.2 Step B – Model parameter identification	137
II.1.3 Step C – Model discrimination	137
II.1.4 Step D – Experimental design.....	137
II.1.5 Step E- Implementation of the new experiment and iteration.....	138
II.2 Identifiability and Discernibility properties of models	138
II.3 Criteria for optimal design strategy.....	140
II.3.1 Criteria	140
II.3.2 Comparison of the different criteria	141
II.3.3 Calculation of parameter estimation error covariance matrix Φ and model prediction error covariance matrix Ω	142
II.4 Numerical methods	144
Part III: Results and discussion	145
Conclusion.....	152
Appendix A – identifiability test of <i>Model D</i>	153
Appendix B – Factorial plans	156
Chapitre 4 - Application de la stratégie expérimentale à l'acylation du ferrocène	159
Introduction	161
Partie I : Éléments de bibliographie sur l'acylation du ferrocène.....	162
I.1 Généralités sur les réactions d'acylation.....	162
I.2 Acétylation du ferrocène.....	163

I.2.1	Description de la réaction	163
I.2.2	Un cas d'école dans la littérature	164
I.2.3	Les protocoles expérimentaux	164
I.2.4	Outils analytiques	165
I.2.5	Mécanisme réactionnel et lois de vitesse	166
Partie II :	Etudes préliminaires.....	168
II.1	Dispositif expérimental et choix de la méthode analytique de suivi	168
II.1.1	Réacteur batch de synthèse	168
II.1.2	Outils analytiques	169
II.1.2.1	HPLC.....	169
II.1.2.2	Autres méthodes analytiques.....	172
II.1.2.2.1	Spectroscopie UV-visible	172
II.1.2.2.2	Spectroscopie Raman	174
II.2	Mise au point d'un protocole expérimental adapté	175
II.2.1	Solvant de synthèse.....	176
II.2.2	Trempe et prélèvements	177
II.2.3	Purification	178
II.2.4	Protocole final	179
II.3	Détection de la production d'impuretés	179
II.3.1	Constatation expérimentale.....	179
II.3.2	Etude de stabilité.....	181
Partie III :	Mise en place de la stratégie expérimentale.....	183
III.1	Choix des outils numériques	183
III.1.1	Pour les modèles cinétiques.....	183
III.1.2	Pour la planification expérimentale	184
III.2	Proposition de modèles stœchio-cinétiques	184
III.3	Application de la procédure	187
III.3.1	Préambule : choix du réacteur batch	188

III.3.2	Cycle initial.....	188
III.3.2.1	Expériences « initiales » (n°1, 2 et 3)	188
III.3.2.2	Identification des paramètres cinétiques.....	191
III.3.2.3	Discrimination des modèles	191
III.3.3	Expérience n°4.....	194
III.3.3.1	Planification de l'expérience n°4.....	194
III.3.3.2	Réalisation de l'expérience n°4	197
III.3.3.3	Nouvelle identification des paramètres cinétiques	198
III.3.3.4	Discrimination des modèles	198
III.3.4	Proposition des nouveaux modèles	200
III.3.4.1	Différents coefficients α	200
III.3.4.2	Dégradation du catalyseur	200
III.3.4.3	Identification des paramètres cinétiques des nouveaux modèles.....	201
III.3.4.4	Discrimination des modèles	203
III.3.5	Expérience n°5.....	204
III.3.5.1	Planification de l'expérience n°5.....	204
III.3.5.2	Réalisation de l'expérience n°5	206
III.3.5.3	Nouvelle identification des paramètres cinétiques	207
III.3.5.4	Discrimination des modèles	209
III.3.6	Expérience n°6.....	211
III.3.7	Expérience n°7.....	213
III.3.7.1	Planification de l'expérience n°7.....	213
III.3.7.2	Identification des paramètres cinétiques et validité.....	213
III.3.7.3	Ajustement du modèle M3'	215
III.3.7.4	Identification des paramètres cinétiques du nouveau modèle et validation	216
III.4	Conclusion de la procédure.....	218
	Conclusion.....	221

Chapitre 5 - Application de la stratégie expérimentale à la discrimination de comportements thermiques	225
Introduction	227
Partie I : Intégration du bilan enthalpique dans la modélisation d'un réacteur-piston	228
I.1 Intérêts et verrous scientifiques.....	228
I.2 Formulation des équations de bilan.....	229
I.2.1 Hypothèses	230
I.2.2 Bilan matière	230
I.2.3 Bilan enthalpique.....	231
I.2.4 Calcul des coefficients d'échange thermique.....	232
I.2.5 Modèle isopéribolique - formulation finale	235
I.3 Adimensionnalisation du jeu d'équations caractéristiques	236
I.4 Illustration : cas d'un système réactionnel compétitif exothermique	238
I.4.1 Description et caractéristiques du système	239
I.4.2 Influence du diamètre interne du réacteur.....	241
I.4.3 Utilisation du formalisme basé sur les nombres sans dimension	242
I.5 Conclusion	244
Partie II : Analyse des régimes de fonctionnement du réacteur	245
II.1 Domaine de variation des nombres sans dimension	245
II.2 Comportements thermiques du réacteur	247
II.2.1 Définition des types de profils thermiques	247
II.2.2 Conditions de stabilité.....	248
II.2.2.1 Première condition de stabilité	248
II.2.2.2 Deuxième condition de stabilité.....	248
II.2.3 Conditions d'« isothermicité »	250
II.2.4 Identification des limites entre régimes de fonctionnement thermique.....	251
II.3 Conclusion	256

Partie III : Application de la stratégie expérimentale pour la discrimination de comportements thermiques.....	258
III.1 Description du cas d'étude numérique	258
III.1.1 Dispositif « expérimental ».....	259
III.1.2 Génération numérique des données.....	260
III.1.3 Modèles à discriminer	261
III.2 Première application de la stratégie expérimentale	262
III.2.1 Expériences initiales	263
III.2.2 Première identification des paramètres cinétiques et évaluation de l'adéquation des modèles	264
III.2.2.1 Modèle dit isotherme.....	264
III.2.2.2 Modèle dit isopéribolique	266
III.2.3 Planification et réalisation de la première expérience optimale (expérience n°5).	
III.2.4 267 Seconde identification des paramètres cinétiques et évaluation de l'adéquation des modèles	
269 III.2.5 Planification et réalisation de la seconde expérience optimale (expérience n°6) ..	
III.2.6 270 Troisième identification des paramètres cinétiques et évaluation de des modèles.....	271
l'adéquation	
III.2.7 Stratégie D-optimale pour l'expérience n°7	273
III.2.8 Conclusion	275
III.3 Influence des expériences initiales sur la stratégie expérimentale	275
III.3.1 Modification des températures en entrée	275
III.3.2 Modification des concentrations en entrée de réacteur	277
III.3.3 Influence de la variabilité des mesures expérimentales sur l'identification des paramètres cinétiques.....	281
Conclusion.....	283
Conclusion générale et perspectives	285
Bibliographie.....	291
Annexe 1 – Liste des sous-programmes « R »	303

Annexe 2 – Arborescence des sous-programmes « R ».....	307
Annexes 3 – Synthèse des dérivés mono- et di-acétylés du ferrocène : principaux travaux	311

Nomenclature

Grandeur	Définition	Unités
$[A]$	Concentration volumique de l'entité A, du composé C_x	mol.L^{-1}
A_i	Entité chimique élémentaire	-
A_i, A_e, A_m	Aires d'échange interne, externe et moyenne sur une paroi	m^2
Ad	Nombre adiabatique	-
Ar	Nombre d'Arrhenius	-
\mathcal{A}_{max}	Valeur maximale admissible de l'aire sous la courbe de température ($T-T_0$) établie pour un réacteur tubulaire	K.m
b	Biais sur les grandeurs agissant sur un système	-
C_x	Composé chimique	-
$[C_x], [C_x]_0$	Concentration volumique d'un composé C_x , concentration initiale de C_x	mol.L^{-1}
$[C_x]^*$	Concentration réduite	-
$[C_{ref}]$	Concentration de référence	mol.L^{-1}
c_p	Capacité thermique ou calorifique	$\text{J.kg}^{-1}.\text{K}^{-1}$
D	Diamètre interne d'un tube	m
Da_I	Nombre de Damköhler I	-
$E()$	Espérance mathématique	-
E_{a_j}	Energie d'activation associé à la réaction j	J.mol^{-1}
E_j	Energie d'activation reparamétrée	K
e_p	Epaisseur de paroi	m
Ff	Nombre de fréquence	-
h_i	Coefficient interne d'échange thermique	$\text{W.m}^2.\text{K}^{-1}$
h_e	Coefficient externe d'échange thermique	$\text{W.m}^2.\text{K}^{-1}$
J^*	Optimum d'un critère J	-
J_X	Critère d'optimisation X	-
K	Constante d'équilibre	-

k, k'	Constante cinétique	variable
k_j^0	Facteur de fréquence associé à la réaction j	variable
L_r	Longueur d'un réacteur tubulaire	m
L_{th}	Longueur d'établissement du régime thermique dans un réacteur tubulaire	m
\mathcal{L}	Vraisemblance	-
M	Structure d'un modèle	-
M_F	Matrice d'information de Fisher	-
M_s	Matrice stœchiométrique	-
\dot{m}	Débit massique	kg.s ⁻¹
Nu	Nombre de Nusselt	-
NUT_i, NUT_G	Nombre d'unités de transfert thermique interne, global	-
n_e	Nombre d'expériences	-
n_{ech}	Nombre d'échantillons d'une expérience	-
n_m	Nombre de modèles	-
n_p	Nombre de paramètres d'un modèle	-
n_r	Nombre de répétitions d'un point expérimental	-
n_r	Nombre de réactions chimiques	-
n_y	Nombre de réponses expérimentales	-
$n_i, n_{i,j}$	Ordre partiel de réaction du composé i, pour la réaction j	-
Pr	Nombre de Prandtl	-
p_y, p_q, p_e	Densité de probabilité	-
$\mathcal{P}_1, \mathcal{P}_2, \mathcal{P}_3$	Puissances thermiques	W
R	Constante des gaz parfaits (8,314 J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	J.mol ⁻¹ .K ⁻¹
Re	Nombre de Reynolds	-
r_j	Vitesse de la réaction j	mol.L ⁻¹ .s ⁻¹
S	Élément de surface	m ²
T	Matrice transposée	-

T	Température	K, °C
T^*	Température réduite	-
T_E	Température externe	K, °C
T_{\max}	Température maximale, température limite	K, °C
T_0	Température initiale	K, °C
$T_{p,i}$	Température interne de paroi	K, °C
T_{ref}	Température de référence	K, °C
t_i	Temps d'échantillonnage i	s
t_k	$k^{\text{ième}}$ temps du prélèvement au cours d'une expérience	s, min
$\text{tr}()$	Trace d'une matrice	-
U	Coefficient global d'échange thermique	$\text{W.m}^2.\text{K}^{-1}$
u	Entrée d'un système ou d'un modèle	-
u	vitesse superficielle d'un fluide dans un réacteur	m.s^{-1}
V	Elément de volume	m^3
V_θ	Matrice de variance-covariance des paramètres d'un modèle	-
W, W_θ, W_y	Matrice de pondération	-
x	Variable d'état d'un système	-
x_m	Variable d'état d'un modèle	-
y	Réponse expérimentale observable	-
y^*	Réponse expérimentale observable "vraie"	-
y_m	Réponse observable d'un modèle	-
z	Variable d'état d'un système	-
z	Position axiale le long d'un réacteur tubulaire	m
z^*	Position axiale réduite	-
α_p	Facteur matériau	-
β	Biais entre la réponse d'un système et son modèle	-
ΔrH_j	Enthalpie de réaction associée à la réaction j	$\text{J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$

ΔT_a	Elévation adiabatique de température	K
ΔT^*_{\max}	Elévation maximale admissible de température en coordonnées réduites	-
ε	Biais entre une réponse expérimentale et un modèle	-
$\varepsilon_{\Phi D}, \varepsilon_{\Phi Id}, \varepsilon_y, \varepsilon_\theta$	Petits nombres strictement positifs définissant un seuil de tolérance	-
ε_{th}	Seuil d'admissibilité d'un régime de fonctionnement isotherme	-
$\varepsilon_{haut}, \varepsilon_{bas}$	Seuil haut, seuil bas, d'admissibilité d'un régime de fonctionnement isotherme	-
ϵ	Biais entre la réponse "vraie" d'un système et sa réponse expérimentale	-
θ	Paramètre d'un modèle	-
θ^*	Valeur optimale du paramètre θ	-
θ^v	Valeur vraie du paramètre θ	-
κ_j	Facteur de fréquence reparamétré	-
λ, λ_p	Conductivité thermique, conductivité thermique d'une paroi	$W.m^{-1}.K^{-1}$
μ	Molécularité	-
μ	Viscosité dynamique	Pa.s
$\nu_{x,j}$	Coefficient stœchiométrique du composé x, pour la réaction j	-
ξ	Conditions expérimentales optimales	-
ξ^*	Conditions expérimentales optimales dans le sens d'un critère de planification expérimentale	-
π_i	Probabilité d'adéquation d'un modèle i	-
ρ	Masse volumique	$kg.m^{-3}$
Σ	Matrice de variance-covariance des erreurs de mesure	-
σ	Variance d'une mesure expérimentale	-
τ, τ_{\max}	Temps de passage, temps de passage maximal dans un réacteur	s
τ_r	Temps caractéristique de réaction	s
τ_c	Temps caractéristique d'échange de chaleur à une paroi	s
Φ_D	Critère de discernabilité de Macchietto et al. (1989)	-
Φ_{id}	Critère d'identifiabilité de Macchietto et al. (1989)	-

χ^2_{dl}	Valeur d'une variable aléatoire suivant la loi du χ^2 avec un degré de liberté dl et une probabilité α	-
Ψ	Matrice d'incertitude de la différence de prédiction entre deux modèles	-
Ω_m	Matrice d'incertitude de prédiction d'un modèle	-
Ψ	Matrice d'incertitude de la différence de prédiction entre deux modèles	-

Abréviations

F	Ferrocène
M	(Mono)Acétylferrocène
D	Diacétylferrocène
I1	Impureté 1
I2	Impureté 2
Exp.	Expérience
Mi	Modèle i
Mi'	Modèle i de seconde génération
Mi''	Modèle i de troisième génération
ED	Equations différentielles
THF	Tetrahydrofurane
PFA	PerfluoroAlkoxy
RSS	Résidu du critère des moindres carrés

Introduction générale

Le processus de R&D dans les industries pharmaceutiques suit un long et complexe parcours. De la découverte du principe actif à l'industrialisation du médicament, le développement chimique accompagne chaque étape par la montée progressive en échelle de la production.

Les premières étapes du développement chimique sont classiquement des études à l'échelle de la paillasse, dans des réacteurs agités (des tricolis ou des petits réacteurs pour des synthèses de quelques milligrammes). Ces études visent à identifier les paramètres qui ont une influence sur le rendement et la sélectivité de la réaction notamment. Typiquement, il s'agit d'étudier la nature et la stœchiométrie des réactifs en présence, la nature et la concentration en catalyseur, la nature et de concentration du solvant (ou du mélange de solvants de synthèse), l'influence de la température ou de la pression. On peut y rajouter aussi l'influence des conditions d'agitation pour des réactions hétérogènes. L'objectif final est de déterminer les conditions à mettre à œuvre pour maximiser la conversion et/ou les sélectivités.

Ensuite, pour passer à des échelles de production supérieures (centaines de grammes, kilos), la méthodologie couramment utilisée consiste à faire une extrapolation sur la base des volumes mis en jeux. Une telle méthode présente l'avantage d'une relative simplicité, mais engendre souvent des difficultés liées à l'apparition de phénomènes qui étaient cachés à petites échelle. En effet, lors des étapes à petite échelle, les phénomènes de mélange, transfert de chaleur ou transfert de matière sont soit suffisamment faibles pour être négligés soit intégrés directement dans les résultats obtenus. Ainsi, pour des conditions opératoires données, les résultats obtenus en rendement et sélectivité englobent non seulement les aspects chimiques mais aussi les aspects liés au mélange et au transfert.

Dans ces conditions, le passage à des appareils de taille supérieure va modifier l'équilibre entre les phénomènes. Cela va avoir un impact direct sur la mise en œuvre des synthèses chimiques car les stœchiométries locales, la température locale (par exemple) seront différentes. Ainsi, des réactions secondaires, peu visibles à une échelle, prendront de l'importance à une autre.

L'un des outils clés pour parvenir à maîtriser le changement d'échelle est de disposer d'un modèle cinétique complet et précis, permettant de représenter le plus fidèlement possible la ou les réactions d'intérêt. L'obtention d'un modèle cinétique est donc un atout majeur dans le développement d'un procédé chimique, dans la mesure où il permet :

- de mettre au point des conditions de conduite du procédé (profils de température, de coulée...) ;
- de fiabiliser l'extrapolation des synthèses chimiques, avec la prise en compte des aspects dynamiques ;

- de gagner du temps pour le passage à la production industrielle.

Il existe déjà plusieurs logiciels très performants dédiés à la recherche de modèles stœchio-cinétiques. On peut citer ReactOp®, ProSimBatch® ou encore Batchmod qui permettent, à partir de données expérimentales existantes, d'identifier les paramètres cinétiques d'un système réactionnel connu et/ou d'un modèle de réacteur prédéfini par l'utilisateur ou fournie par une banque de modèles. Batchmod permet aussi de déterminer la stœchiométrie d'un système réactionnel à partir de données expérimentales. Le point commun de l'ensemble de ces logiciels, c'est qu'ils travaillent à partir de données expérimentales fournies au préalable par l'expérimentateur et qu'aucune méthode d'optimisation de ce travail expérimental n'est proposée, que ce soit pour l'identification des paramètres cinétiques ou la recherche de la stœchiométrie, alors que le choix de ces expériences peut être déterminant et conditionner la réussite, ou dans une moindre mesure l'efficacité, de la recherche du modèle le plus adapté, et de ses paramètres. Enfin, ReactOp® et Optibatch permettent, une fois les données stœchio-cinétiques obtenues de déterminer les conditions optimales de conduite de réacteur.

En effet, la détermination des paramètres de modèles cinétiques nécessitent généralement de mettre en place des expérimentations spécifiques, en nombre conséquent, guidé par le seul savoir-faire de l'expérimentateur ou de manière aléatoire. Pour limiter le nombre d'expériences à réaliser et/ou faciliter le choix des expériences, des méthodes de stratégie expérimentale existent. La méthode la plus classique et la plus connue est le plan d'expérience (factoriel par exemple). Elle présente plusieurs limitations : (i) les représentations mathématiques obtenues ne permettent que de faire de l'intrapolation dans le domaine expérimental, (ii) elle n'intègre pas les connaissances existantes sur les modèles et sur les mécanismes chimiques. En parallèle, de nombreux autres outils, mathématiques et statistiques, développés pour les modèles de connaissance (dont des modèles cinétiques) existent, et permettent de rechercher les variables expérimentales optimales en intégrant les connaissances a priori sur les modèles. On parle alors de planification expérimentale *optimale*. Par le passé, des études réalisées au sein du Laboratoire de Génie Chimique sur des systèmes batch (Issanchou et al., 2005, 2003; Sedrati et al., 1999) ont notamment démontré les intérêts de ces méthodes : détermination des expériences qui conduisent à l'obtention des paramètres du modèle avec la meilleure précision, gain de temps et effort expérimental limité.

A la difficulté de l'obtention des paramètres cinétiques d'un modèle, s'ajoute au préalable la problématique de l'identification du schéma réactionnel (et donc du modèle cinétique en découlant). En effet, dans le cas de systèmes complexes ou de systèmes pour lesquels trop peu d'informations sont disponibles (un nombre limité d'espèces mesurables par exemple), plusieurs schémas

réactionnels peuvent être envisageables. La complexité des schémas et mécanismes réactionnels (stœchiométrie), les hypothèses sur les lois de vitesse de réaction (ordres de réaction), sur les phénomènes couplés (mélange, thermique) sont autant de sources amenant à envisager plusieurs modèles. Face à cette situation, la mise en place d'expériences spécifiques est à nouveau nécessaire, mais cette fois-ci pour la discrimination de ces modèles. Des méthodes spécifiques de planification expérimentales optimales ont été développées dans cet objectif. Les études rencontrées dans la littérature concernent majoritairement les domaines de la catalyse hétérogène et de la bio-ingénierie (fermentation, biocatalyse) et, étonnamment, peu la chimie pharmaceutique, alors que ce domaine s'y prête particulièrement pour plusieurs raisons :

- synthèses complexes;
- recherche récurrente de la stœchiométrie des réactions ;
- nombre d'espèces chimiques quantifiables souvent limité ;
- coût élevé et difficulté d'obtention des matières premières, induisant des fortes contraintes en termes de travail expérimental.

Au regard de ce contexte, l'objectif principal de ces travaux de thèse est de développer une stratégie expérimentale de discrimination de modèles stœchio-cinétiques et de démontrer son efficacité à travers des cas d'étude, numériques et expérimentaux, représentatifs des problématiques de chimie pharmaceutique.

Si la planification expérimentale optimale en est le centre, la méthodologie développée intègre l'ensemble complet d'étapes et outils nécessaires à la sélection d'un modèle final, incluant la détection des problèmes structurels des modèles, l'évaluation de leur validité ou les méthodes d'estimation des paramètres.

Ce mémoire est structuré en 5 chapitres.

Le chapitre 1 proposera un état de l'art dédié au processus de modélisation et à l'ensemble des étapes nécessaires à l'obtention d'un modèle. Une attention particulière sera portée aux méthodes de planification optimale pour la discrimination de modèles, et plus succinctement pour l'estimation précise de paramètres. La fin de ce chapitre présentera les différents domaines dans lesquelles ces méthodes ont été développées et utilisées.

Le chapitre 2 sera dédié à la description de la stratégie expérimentale de discrimination qui a été spécifiquement développée au cours de cette thèse et à son implémentation dans le logiciel « R ».

Les chapitres 3, 4 et 5 traiteront différents cas d'études.

Le chapitre 3 s'intéresse à un premier cas « numérique », ciblé sur la discrimination de quatre schémas stœchio-cinétiques à partir d'expériences réalisées en microréacteur. Ce travail a fait l'objet d'un article : L. Violet, K. Loubière, A. Rabion, R. Samuel, S. Hattou, C. Cabassud, L. Prat (2016), Stoichio-kinetic model discrimination and parameter identification in continuous microreactors, *Chemical Engineering Research and Design*, 114 39–51

Le chapitre 4 propose un cas d'étude expérimental, relatif à la réaction d'acétylation du ferrocène. La stratégie expérimentale de discrimination de modèles s'appliquera ici sur des modèles différant de par leur stœchiométrie et la prise en compte de l'impact du catalyseur sur la synthèse.

Le dernier chapitre se focalisera sur la mise en œuvre de réactions exothermiques en microréacteurs. Différentes marches thermiques du réacteur peuvent alors être identifiées (comportements isotherme ou isopéribolique) et avoir un impact sur l'estimation de paramètres cinétiques. Dans un premier temps, le couplage entre les bilans matière et enthalpique sera explicité pour la modélisation de réacteurs piston en utilisant un formalisme basé sur les nombres sans dimensions. Un cas d'étude numérique sera ensuite présenté, dans lequel deux réactions compétitives exothermiques seront mises en œuvre et les modèles discriminés sur la base de leur comportement thermique. Le schéma stœchio-cinétique sera alors connu et les expériences planifiées par la stratégie expérimentale optimale auront pour objectif d'identifier le comportement thermique (isotherme ou non).

Dans ces travaux, la volonté de considérer de nombreux cas d'étude en microréacteur n'est pas anodine. L'utilisation des outils de la microfluidique, ou plus largement des technologies microstructurées, est en effet de plus en plus répandue, notamment car elle constitue une seconde réponse aux besoins de rationalisation et de réduction des efforts expérimentaux à fournir pour la détermination de modèles. Contrairement aux réacteurs batch classiquement utilisés, les outils de la microfluidique, couplés à des techniques d'analyse en ligne (spectroscopie IR, Raman, UV..), donnent en effet accès à une parfaite maîtrise des conditions expérimentales, engageant de très faibles quantités de réactifs, permettent de cribler rapidement une large gamme de conditions opératoires et d'explorer de nouvelles fenêtres opératoires. Coupler microréacteur et stratégie expérimentale optimale offre ainsi des perspectives prometteuses en termes de discrimination de modèles stœchio-cinétiques.

Chapitre 1 - Éléments de modélisation et de planification expérimentale optimale

*Concepts de base et application à la discrimination de modèles stœchio-
cinétiques*

Introduction

L'objectif de la modélisation est de trouver une représentation mathématique permettant de décrire et de prédire un phénomène ou un couplage de phénomènes physico-chimiques. Le processus de modélisation se construit en un certain nombre d'étapes, suivant un schéma itératif, alternant des phases de construction mathématique, des phases d'analyse et des phases expérimentales. La planification d'expériences est l'une de ces phases. Ce chapitre a pour objectif de présenter l'ensemble des outils théoriques nécessaires à la construction des différentes étapes menant à la détermination d'un modèle. Le chapitre est divisé en trois parties.

La première partie rappellera les notions fondamentales de la modélisation, qu'il sera nécessaire d'appréhender avant de s'intéresser à la planification d'expérience.

La planification expérimentale sera abordée dans un second temps, dans un objectif d'estimation des paramètres de modèle et surtout de discrimination de modèle.

La dernière partie s'intéressera plus particulièrement aux applications de stratégies expérimentales pour discriminer des modèles.

Partie I : Notions fondamentales de modélisation

La modélisation est un processus qui se construit étape par étape. Un grand nombre de notions est associé à la recherche, à la détermination et l'évaluation d'un modèle. La première partie de ce chapitre reprend ces notions, en commençant par la définition même d'un modèle.

I.1 Concepts de base

I.1.1 Objectif de la modélisation

Un modèle est une représentation abstraite, généralement mathématique, d'un phénomène ou d'un processus physico-chimique. L'élaboration et l'utilisation de modèles sont essentielles en génie chimique et en constituent même un des piliers.

Les objectifs de la modélisation peuvent être très variés. Les principaux sont :

- ✓ la compréhension des phénomènes ou processus étudiés ;
- ✓ la mise en évidence des phénomènes prépondérants ou des paramètres ayant le plus d'influence ;
- ✓ la mise en place de méthodologies d'extrapolation pour la conception de procédés ;
- ✓ la prédiction du comportement d'un procédé (pour le contrôle commande par exemple) ;
- ✓ la détection d'anomalie et l'analyse de dérives (sécurité des procédés) ;
- ✓ l'estimation de grandeurs non accessibles à la mesure (constantes cinétiques, coefficients de diffusion, etc.) ;

I.1.2 Formalisme d'un modèle

Un modèle décrit un processus prenant place dans un système qu'il convient d'abord de définir. Par système est entendue une partie de l'univers dont les limites sont fixées arbitrairement par le modélisateur. L'état de ce système dépendra de ses entrées et du processus liant ces dernières aux sorties du système.

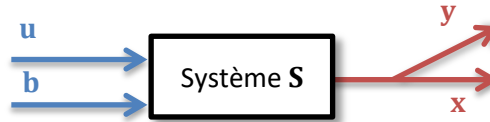


Figure 1 – Définition d'un système

Comme le montre la Figure 1, peuvent être définis plus précisément :

- ✓ u : les entrées du système par lesquelles le système pourra être influencé
- ✓ b : les biais, c'est-à-dire les grandeurs agissant sur le système qui ne sont pas maîtrisées
- ✓ y : les sorties observables du système, partie ou fonction des variables d'état du système x
- ✓ x : l'ensemble des variables d'état du système.

Un modèle de ce système S sera défini comme un ensemble de règles mathématiques f qui, à partir des entrées u du système, calculent un ensemble de grandeurs d'état x_m , incluant les réponses du modèle y_m : estimations des sorties réelles observables y du système (Figure 2).

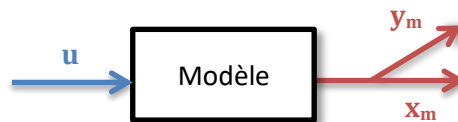


Figure 2 – Définition d'un modèle

Le formalisme mathématique d'un modèle sera donc de la forme de l'équation (1) où f définit la structure du modèle et h représente généralement une fonction de sélection des sorties mesurables parmi les variables x_m .

$$\begin{cases} x_m = f(u) \\ y_m = h(x_m, u) \end{cases} \quad (1)$$

Le terme et la notion de modèle sont extrêmement larges. Nous allons nous intéresser ici seulement aux formes les plus courantes, utilisées en génie des procédés et en sciences physiques et chimiques plus généralement. Elles sont généralement de nature paramétrique, dynamique, stochastique et linéaire ou non, notions qui vont être définies dans les sous-sections suivantes.

1.1.2.1 Modèles paramétriques

La majorité des modèles sont paramétriques. Ils dépendent de la structure f du modèle, mais aussi de constantes appelés paramètres du modèle et notées θ . Le formalisme devient le système (2) où $M(\theta)$ désigne le modèle, et M sa structure. La recherche des bonnes valeurs des paramètres du modèle est l'un des principaux défis de la modélisation.

$$M(\theta): \begin{cases} x_m = f(\theta, u) \\ y_m = h(x_m, u) \end{cases} \quad (2)$$

1.1.2.2 Modèles dynamiques

Le cas particulier des modèles dynamiques peut être souligné. En effet dans de nombreux cas (en mécanique, cinétique chimique, électricité, etc.), les systèmes étudiés sont dépendant du temps. Ils sont donc souvent représentés par un système d'équations différentielles. Dans ce cas le modèle suit le formalisme indiqué par le système (3).

$$M(\theta): \begin{cases} \frac{dx_m}{dt} = g(\theta, t, x_m(t), u(t)) \\ x_m(t = 0) = x_{m_0}(\theta, u_0) \\ y_m = f(\theta, t, x_m(t), u(t)) \end{cases} \quad (3)$$

Où t désigne le temps, en tant que variable, et u_0 et x_{m_0} désignent respectivement les variables d'entrée et les variables d'état du modèle à $t = 0$.

1.1.2.3 Modèles stochastiques

Un modèle ne représente jamais exactement le système réel car, d'une part, la plupart des variables du système peuvent être entachées d'une certaine erreur ϵ , et d'autre part il existe un biais β entre le système et le modèle dû à l'existence de mécanismes inconnus, négligés ou approximatés du système.

Ainsi les grandeurs mesurées vraies y^* sont différentes des grandeurs mesurées observables y :

$$y = y^* + \epsilon \quad (4)$$

Cet écart ϵ est souvent lié aux erreurs sur les mesures expérimentales ou à des erreurs de manipulation. En général, seules les premières sont considérées et leur distribution est supposée suivre une loi statistique (souvent une loi normale centrée). De même le biais entre modèle et système réel est représenté par l'équation (5) :

$$y^* = y_m + \beta \quad (5)$$

$$y = y_m + \varepsilon \quad (6)$$

Le formalisme du processus de modélisation peut donc finalement être donné par (6), qui explicitent la composante stochastique d'un modèle, ε , regroupant les perturbations ($\beta + \epsilon$), qui peut être défini comme une variable aléatoire. La prise en compte de cette composante est très importante pour évaluer la validité du modèle et la qualité de l'identification de ses paramètres.

1.1.2.4 Modèles linéaires ou non linéaires

La linéarité ou non-linéarité d'un modèle est une propriété très importante, car les outils mathématiques déployés ne seront pas les mêmes que ce soit pour la construction du modèle, l'identification de ses paramètres, l'analyse des résultats de la modélisation ou l'utilisation du modèle par la suite. De manière générale, le choix d'un modèle linéaire permet de bénéficier de propriétés mathématiques simplifiant considérablement la modélisation et son analyse. Au contraire les modèles non-linéaires nécessitent des méthodes plus complexes, souvent itératives et dont les résultats peuvent être approximatifs. Malheureusement la plupart des processus physiques et chimiques nécessitent une modélisation non linéaire pour être décrit avec précision et sur un large domaine de fonctionnement, la plupart des modèles linéaires n'étant que des approximations valides seulement sur des domaines très restreints. De manière générale, l'augmentation de la taille du domaine de validité s'accompagne d'une complexification croissante des modèles et d'une augmentation importante des efforts de modélisation.

Deux types de linéarité sont à distinguer :

- ✓ La linéarité par rapport aux entrées du modèle. Elle simplifie surtout le travail d'optimisation de la conduite du processus étudié et est donc plus utile au travail qui suit la modélisation (automatisation, conduite optimale) ;
- ✓ La linéarité par rapport aux paramètres du modèle. Elle simplifie le travail d'identification des paramètres et d'analyse des résultats de l'identification.

1.1.3 Les différentes classes de modèle

Il existe de très nombreuses manières de modéliser un processus. Les modèles peuvent se classer en un certain nombre de catégories en fonction de leur mode de conception et du niveau de connaissance des phénomènes mis en jeu.

1.1.3.1 Les modèles de connaissance

Aussi nommés modèles phénoménologiques, modèles de comportement ou modèles « boîte-blanche », les modèles de connaissance s'appuient sur l'analyse de la physique, de la chimie, de la biologie, etc. du système étudié. Leur écriture est établie à partir des grands principes de la physique (bilans, équations de conservation) et de ses lois générales (thermodynamique, mécanique, électromagnétisme, etc.). Ces modèles s'attachent donc à décrire plus précisément le processus représenté et on peut attacher une signification physique à l'ensemble de ses paramètres. Enfin, en

termes d'extrapolation, ces modèles sont très fiables car justement attachés à des lois universelles de la physique.

Il est toujours préférable de privilégier un modèle de connaissance. Cependant, cela n'est pas toujours possible dans la mesure où le processus représenté est trop complexe, ou certains phénomènes impliqués dans le processus étudié trop mal connus. Le modélisateur peut alors être amené à proposer des hypothèses assez lourdes, pouvant conduire à la proposition d'un grand nombre de modèles et donc à la nécessité d'un travail de discrimination. D'autre part, d'un point de vue mathématique, le caractère souvent non linéaire de ces modèles impose l'utilisation de méthodes complexes et nécessitant certaines approximations (voir I.1.2.4). Enfin, le grand nombre de paramètres souvent en jeu peut rendre ces modèles difficilement identifiables.

I.1.3.2 Les modèles de représentation

Aussi nommés modèles « boîte-noire », ces modèles sont définis sans nécessiter de connaissances a priori sur le système étudié. Les expressions mathématiques utilisées n'ont aucune signification physique. Il peut s'agir de modèles polynomiaux, linéaires, exponentiels, etc. Leur principal intérêt est qu'ils se contentent de décrire le système sans requérir de connaissances particulières au préalable. Des processus très complexes peuvent ainsi être aisément modélisés. De plus, si les modèles proposés sont linéaires, cela présente des avantages encore plus conséquents en termes de simplicité de mise en œuvre (voir I.1.2.4). Cependant cette « opacité » sur les phénomènes mis en jeu limite considérablement le potentiel d'extrapolation de tels modèles, et c'est leur principal défaut.

I.1.3.3 Les modèles tendanciels

Il existe des modèles dits tendanciels, ou aussi « boîte-grise ». Ces modèles consistent en l'utilisation de représentations simplifiées, qui gardent tout de même un certain pouvoir explicatif. Ces modèles convergent donc vers un compromis entre la connaissance complète d'un processus et la complexité de sa modélisation. En génie de la réaction chimique par exemple, des schémas stœchio-cinétiques simplifiés, rendant compte des bilans sur les espèces mesurées, permettent de modéliser des synthèses multi-étapes complexes (Cabassud et al., 2005)

I.1.4 Les étapes de la construction d'un modèle

Construire un modèle est un processus composé d'un certain nombre d'étapes. La première consiste à bien définir le système étudié et ses frontières, viennent ensuite la construction de la structure du modèle, l'identification de ses paramètres à partir d'expériences, l'analyse de cette identification et pour finir, l'analyse de la validité du modèle établi. Le processus est rarement linéaire, ce qu'illustre

la Figure 3, dans la mesure où la validation d'un modèle peut nécessiter de nouvelles expériences, ou une modification de sa structure, etc. La construction est donc plus souvent itérative et se fait pas à pas en alternant les phases expérimentales, le travail théorique et le travail de modélisation proprement dit.

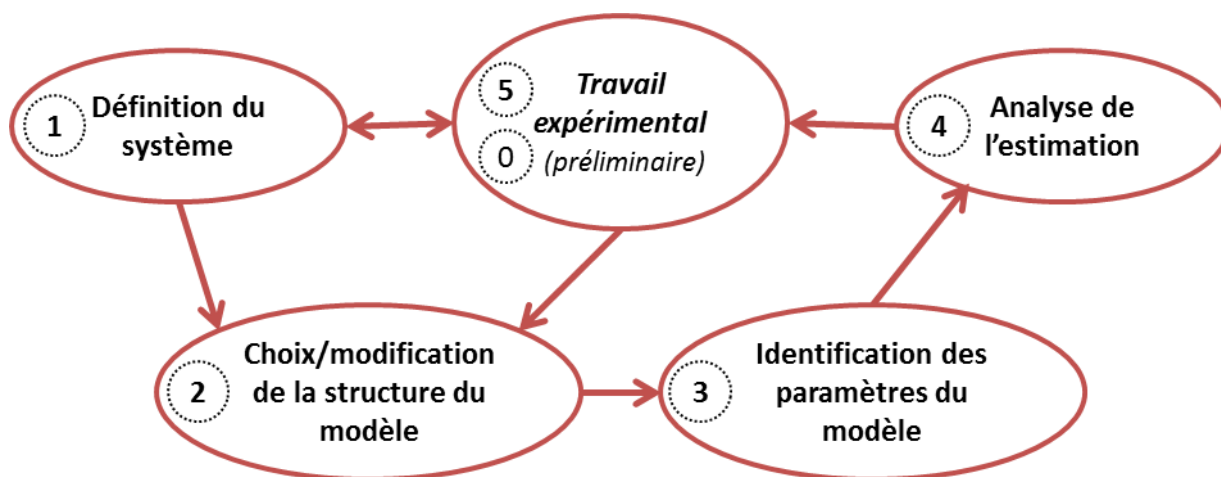


Figure 3 – Schéma du processus de modélisation

Par la suite, chaque étape présentée dans la Figure 3 sera décrite.

1.1.4.1 Définition du système

La première étape est la définition du système étudié. Ce travail n'est pas trivial, car il peut en découler un certain nombre de contraintes qui impacteront directement le choix du modèle et induiront certaines difficultés de modélisation. Les points importants à définir ici sont les entrées et sorties du système, ainsi que ses limites. Il est nécessaire de distinguer quelles seront les variables de sortie observables (y) parmi l'ensemble des variables d'état du système (x) (Cf. Figure 1). Plus le nombre de variables de sortie observables sera faible, plus se poseront des difficultés d'identification du modèle. En effet c'est la comparaison des sorties observables du modèle (y_m) et de celles, expérimentales, du système réel (y) qui permettent d'identifier les paramètres du modèle. Par la suite, il sera montré qu'un nombre limité de sorties observables peut notamment poser des problèmes d'identifiabilité et de discernabilité de modèles. C'est un problème auquel le génie chimique est souvent confronté, puisqu'il est toujours très difficile de pouvoir analyser de manière quantitative l'ensemble des constituants d'un système réactionnel.

Après avoir défini les sorties, leur variance doit aussi être caractérisée. Il est en effet nécessaire de connaître la précision et la variabilité des données expérimentales, car de même que pour le choix des sorties, cette caractérisation a aussi une incidence sur les outils utilisables par la suite.

Concernant les frontières du système, leur choix influence les étapes suivantes de modélisation. Comme on l'a vu dans les parties I.1.2 et I.1.3, de la taille du domaine étudié va dépendre les types et les familles de modèles potentiellement utilisables. Sur un domaine très restreint, des modèles linéaires (« boîte-noire » ou tendanciels), peuvent être choisis en raison de leur simplicité de mise en œuvre et d'analyse. Au contraire si le modélisateur étudie un système dans un domaine large, ou avec un objectif d'extrapolation vers un domaine étendu, il faudra privilégier des modèles de connaissance, généralement non-linéaires, qui impliqueront un travail plus complexe de modélisation et d'analyse. Au final, cette première étape qui pourrait sembler simple, a des répercussions importantes sur la suite du processus de modélisation.

A ce stade, les connaissances sur le processus et l'expertise dans les domaines scientifiques associés jouent un rôle déterminant. Le niveau de compréhension du processus contribue à la précision et à la rapidité de l'analyse du système. Un travail expérimental conséquent peut d'ailleurs être nécessaire, d'où la notation d'étape « 0 » dans la Figure 3, illustrant l'éventuelle nécessité du travail expérimentale préliminaire.

1.1.4.2 Choix et analyse de la structure du modèle

La seconde étape de modélisation est le travail sur la structure du modèle. Il s'agit d'une part, de trouver la structure adéquate en fonction des hypothèses faites sur le système, notamment durant l'étape précédente, et d'autre part, de vérifier la viabilité de la structure proposée, en termes d'identifiabilité en particulier. On s'assure ainsi que le modèle choisi aura les propriétés permettant de passer à l'étape suivante : l'identification paramétrique. Cette étape et les outils qui peuvent être mis en place seront détaillés dans la partie I.2. Ici encore le niveau de connaissances sur le processus modélisé est déterminant.

1.1.4.3 Identification des paramètres du modèle

L'étape d'identification consiste à déterminer la valeur des paramètres du modèle qui permet de réduire au minimum le biais entre les observations expérimentales et les sorties observables du modèle. Il s'agit donc d'un problème d'optimisation : un critère comparant les réponses du modèle et du système est défini puis minimisé. Le choix des bons algorithmes d'optimisation est donc le point clé de cette étape. Ce dernier doit être efficace tout en permettant la recherche de l'optimum global dans l'espace des paramètres du modèle. Ici encore, les difficultés proviennent du fait que le nombre de réponses observables et le nombre d'observations sont souvent limités, puisque le nombre de points d'acquisition expérimentale est souvent faible. En effet une faible quantité de données expérimentales entraîne aussi des problèmes d'identification paramétrique. On parlera alors d'identification quantitative, que l'on oppose à l'identification structurelle ou qualitative,

abordée dans l'étape précédente. Les problèmes d'identifiabilité quantitative peuvent être détectés par certaines méthodes numériques (Cf. sous-section I.2.5)

I.1.4.4 Analyse de l'estimation des paramètres

Une fois les paramètres du modèle identifiés, il convient d'évaluer et d'analyser la qualité de cette estimation. Un modèle ne correspond jamais tout à fait au système qu'il représente et les incertitudes sur les mesures et les perturbations en général, rendent cette évaluation nécessaire. Un certain nombre de propriétés mathématiques permettent, en fonction de la nature du modèle, d'analyser le résidu du critère d'estimation, et de calculer l'incertitude sur la valeur estimée de chaque paramètre, ainsi que le niveau de corrélation entre ces paramètres. Enfin la validité du modèle pourra être évaluée. Cette étape sera décrite plus en détails dans les sections I.3.3 et I.3.4.

I.1.4.5 Travail expérimental

La dernière étape décrite est celle de l'expérimentation. Un certain nombre d'expériences est évidemment nécessaire pour effectuer l'ensemble des étapes précédentes. Mais il s'avère aussi que recueillir de nouvelles données est souvent indispensable. C'est principalement l'incertitude sur la valeur des paramètres qui pousse l'expérimentateur à effectuer de nouvelles expériences pour minimiser cette incertitude. De nouvelles données peuvent aussi être nécessaires si le système ou le modèle est modifié au cours de la procédure, ou encore si plusieurs modèles sont envisageables et qu'il faut les discriminer. Le processus de modélisation est donc par essence itératif : il nécessite l'alternance régulière de phases expérimentales et de phases de modélisation, avec pour objectif, de parvenir à trouver le meilleur modèle. C'est au cours de cette étape d'expérimentation qu'apparaît le besoin de rationaliser les nouvelles expériences en fonction de l'objectif à atteindre. Si l'expérimentateur veut discriminer des modèles ou plutôt améliorer la précision des paramètres d'un seul par exemple, les expériences pertinentes, contenant le plus d'informations, ne seront pas du tout les mêmes en fonction de l'objectif défini. Ainsi un grand nombre de stratégies expérimentales pour la modélisation sont donc possibles. La partie II abordera plus en détails les stratégies expérimentales pour l'estimation des paramètres et pour la discrimination de modèles, cette dernière constituant le cœur de cette thèse.

I.2 Identifiabilité et discernabilité structurelle des modèles paramétriques

Ces deux propriétés attachées à la structure d'un modèle, ne sont pas toujours abordées dans les problèmes de modélisation (Han et al., 2016a). En effet, bien que leur analyse soit d'une grande importance, leur étude fait appel à des notions mathématiques souvent complexes.

Si l'identifiabilité ou la discernabilité des modèles peuvent être mis à défaut dans une étape préliminaire, cette analyse peut permettre de détecter d'éventuels problèmes avant de commencer tout travail expérimental ou de modélisation, et ainsi de réduire l'effort expérimental et le temps de travail.

Si un modèle n'est pas identifiable, cela signifie que plusieurs valeurs d'un même paramètre peuvent conduire à la même réponse du modèle. On peut ainsi avoir plusieurs, voir une infinité, de solutions à l'identification des paramètres du modèle. Ce cas de figure est typiquement rencontré lorsque le nombre de réponses disponible est restreint (par exemple, lorsque le nombre d'espèces chimiques d'un système réactionnel qui sont quantifiables est limité).

Les conséquences de l'existence de plusieurs couples de paramètres optimaux ne sont pas toujours évidentes à déterminer. Il faudrait, en premier lieu, vérifier que les grandeurs d'importance non accessibles à la mesure (qui ne sont donc pas une réponse du modèle) donnent une réponse identique. Il peut s'agir d'espèces chimiques non quantifiées, ou encore de critères comme la sélectivité ou le rendement. Aussi, les problèmes d'identifiabilité pourront induire des problèmes d'ordre mathématique, notamment pour l'évaluation de la précision de l'estimation des paramètres (abordée dans la section I.3.3). Pour finir, lorsque le travail de modélisation se fait sur un modèle phénoménologique, l'interprétation physique de la valeur d'un paramètre non-identifiable n'aura pas de sens, et l'un des intérêts de cette classe de modèle sera perdu.

La discernabilité, quant à elle, s'applique pour la comparaison des structures de modèles. On parle de problèmes de discernabilité structurelle lorsque deux modèles différents ont le même comportement entrée-sortie. En conséquence, il devient évidemment impossible de sélectionner un des modèles et de rejeter l'autre.

Le paragraphe suivant donne les définitions mathématiques rigoureuses de ces deux propriétés structurelles. Les méthodes de test de ces propriétés sont ensuite données, d'abord pour les modèles de structure linéaire, puis non-linéaire.

I.2.1 Définitions

I.2.1.1 Identifiabilité structurelle

Trois définitions décrivent l'identifiabilité structurelle (Walter et Pronzato, 1994). Pour deux vecteurs de paramètres θ et θ' appartenant à l'espace Θ des paramètres d'une structure de modèle M :

Définition 1 - Un jeu de paramètres θ est structurellement globalement identifiable (**s.g.i.**) si :

$$\forall (\theta, \theta') \in \Theta^2 \quad M(\theta) = M(\theta') \Rightarrow \theta = \theta' \quad (7)$$

La structure M est dite s.g.i. si tous ses paramètres le sont.

Définition 2 - Un jeu de paramètres θ est structurellement localement identifiable (**s.l.i.**) s'il existe un voisinage $v(\theta)$ de θ tel que :

$$\forall \theta \in \Theta \quad \forall \theta' \in v(\theta) \quad M(\theta) = M(\theta') \Rightarrow \theta = \theta' \quad (8)$$

La structure M est dite s.l.i. si ses paramètres sont au moins s.l.i.

Définition 3 - Un jeu de paramètres θ est structurellement non-identifiable (**s.n.i.**) si pour tout $\theta \in \Theta$ il existe une infinité de valeurs θ' telles que $M(\theta) = M(\theta')$

La structure M est dite s.n.i. si un paramètre ou plus est s.n.i.

I.2.1.2 Identifiabilité quantitative

Des facteurs autres que la structure peuvent limiter l'identifiabilité des paramètres, le bruit de mesure par exemple. Ce dernier peut être dû à l'imprécision sur les mesures ou aux erreurs expérimentales. Ces problèmes sont associés à la notion d'identifiabilité quantitative, opposée à l'identification dite qualitative ou déterministe qui relève de la structure du modèle et pour lesquelles ont été présentées les définitions précédentes.

Les tests d'identifiabilité déterministe sont variés et font appels à des méthodes mathématiques qui seront décrites dans les sections I.2.2 et I.2.3. il existe aussi des méthodes statistiques (Walter and Pronzato, 1990) permettant d'identifier simultanément (mais de manière indifférenciée) les problèmes d'identifiabilité déterministe et quantitative. Les sections I.2.4 et I.2.5 en dérivent deux.

I.2.1.3 Discernabilité structurelle

La discernabilité entre en jeu lorsque plusieurs structures de modèle sont envisagées. En effet, lorsque plusieurs structures sont en compétition, il est primordial de pouvoir les comparer et définir celles qui décrivent au mieux le processus étudié et celles qui sont inadaptées.

Si les informations apportées par le système expérimental envisagé amènent à l'identification de plusieurs modèles, de structures différentes, qui ont le même comportement entrée-sortie, alors il n'y a pas de comparaison possible entre ces structures et elles seront dites indiscernables. Les efforts expérimentaux fournis sont alors peu utiles à la discrimination des modèles.

La définition rigoureuse de la discernabilité est la suivante (Walter and Pronzato, 1994) :

Définition 4 – Soient deux structures de modèle M et M' et Θ et Θ' leur espace des paramètres respectif. M' est structurellement discernable (**s.d.**) de M si :

$$\forall \theta \in \Theta \nexists \theta' \in \Theta' \quad M(\theta) = M'(\theta') \quad (9)$$

A noter que la définition précédente n'est pas symétrique. Que M' soit s.d. de M ne signifie pas que M est s.d. de M' . Cela peut arriver si, par exemple, M est une sous-structure de M' .

Les techniques à mettre en œuvre pour tester la discernabilité des structures sont semblables à celles utilisées pour tester leur identifiabilité. Elles seront donc décrites dans une partie commune (sections 2.2 et 2.3). Cependant si ces méthodes sont identiques, il n'y a pas pour autant de relations entre discernabilité et identifiabilité : il est facile de mettre en évidence des structures discernables qui ne sont pas identifiables et des structures identifiables qui ne sont pas discernables entre elles.

Les principales méthodes de test d'identifiabilité et de discernabilité sont décrites dans la partie suivante. Certaines sont adaptées aux structures linéaires (SL) : elles seront donc plus simples et considérées en premier. L'ensemble de ces méthodes sont les approches par transformation de Laplace (SL) et par transformation de similitude (SL ou non), l'analyse par linéarisation (non SL) et le développement en série de Taylor (non SL) (Dochain et al., 1995; Godfrey et al., 1994; Pohjanpalo, 1978; Vajda et al., 1989; Walter and Pronzato, 1996)

I.2.2 Méthodes de test pour les structures linéaires

Une structure de modèle linéaire s'écrit généralement de la manière suivante :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = A(\theta, t) x(\theta, t) + B(\theta, t) u(t) \\ x(\theta, 0) = x_0(\theta) \\ y_m(\theta, t) = C(\theta, t) x(\theta, t) \end{cases} \quad (10)$$

Où A , B et C sont des matrices dont les coefficients dépendent du temps t et des paramètres θ . x est le vecteur des variables d'état, u le vecteur des entrées du système, et y_m est le vecteur représentant la réponse du modèle.

Pour l'ensemble des méthodes suivantes, le système est aussi supposé stationnaire, c'est-à-dire que les matrices sont considérées indépendantes du temps : $A, B, C(t, \theta) = A, B, C(\theta)$

1.2.2.1 Méthode par transformation de Laplace

Il s'agit d'exprimer la réponse du système dans l'espace de Laplace à l'aide d'une fonction de transfert de forme canonique.

En notant p la variable de Laplace, le système (10) représentant la structure du modèle se réécrit :

$$\begin{cases} p x(\theta, p) = A(\theta) x(\theta, p) + B(\theta) u(p) + x_0 \\ y_m(\theta, p) = C(\theta) x(\theta, p) \end{cases} \quad (11)$$

Le système (11) permet d'exprimer y_m sous la forme suivante :

$$y_m(\theta, p) = C(\theta) B(\theta) [p I_d - A(\theta)]^{-1} \times u(p) + C(\theta) [p I_d - A(\theta)]^{-1} \times x_0 \quad (12)$$

Où I_d désigne la matrice identité.

Cette forme permet d'extraire deux matrices de transfert :

$$H_1(\theta, p) = C(\theta) B(\theta) [p I_d - A(\theta)]^{-1} \quad (13)$$

$$H_2(\theta, p) = C(\theta) [p I_d - A(\theta)]^{-1} \quad (14)$$

Ainsi pour le test d'identifiabilité, le travail consiste à utiliser l'égalité $H_i(\theta, p) = H_i(\theta', p)$ à la place de $y_m(\theta, p) = y_m(\theta', p)$ pour vérifier si $\theta = \theta'$. Si l'égalité est vérifiée, alors les structures sont identifiables.

Pour le test de discernabilité il faut montrer que $H_i^1(\theta^1, p) = H_i^2(\theta^2, p)$ n'implique pas une relation entre θ^1 et θ^2 , avec H_i^1 les fonctions de transfert de la 1^{ère} structure et H_i^2 les fonctions de transfert de la 2^{ème} structure.

Chaque coefficient des matrices de transfert est une fraction rationnelle en p (fraction de deux polynômes en p), il suffit donc d'identifier les coefficients des polynômes et on obtient un système à résoudre en θ (ou θ')

Exemple :

Une réaction chimique $A \rightarrow B \rightarrow C$ est considérée. Le système est modélisé par un modèle de réacteur Batch, parfaitement mélangé, et des lois cinétiques de 1^{er} ordre. Les concentrations en A, B

et C sont notées x_1 , x_2 et x_3 respectivement et les deux réactions sont modélisées suivant la structure suivante avec k_1 et k_2 pour paramètres cinétiques:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_1}{dt} = -k_1 x_1 \\ \frac{dx_2}{dt} = +k_1 x_1 - k_2 x_2 \\ \frac{dx_3}{dt} = +k_2 x_2 \\ x(0) = (1, 0, 0) \\ y_m(\theta, t) = x_2 \end{array} \right. \quad (15)$$

Les fonctions de transfert (on parle de fonction et plus de matrice de transfert, car ici y_m est scalaire et non vectorielle : une seule réponse) associées sont :

$$H_1(p, k) = 0 \quad (16)$$

$$H_2(p, k) = \frac{k_1}{p^2 + (k_1 + k_2)p + k_1 k_2} \quad (17)$$

A partir de l'équation (17) on effectue le test d'identifiabilité :

$$\begin{aligned} H_2(p, k) = H_2(p, k') &\Leftrightarrow \frac{k_1}{p^2 + (k_1 + k_2)p + k_1 k_2} = \frac{k'_1}{p^2 + (k'_1 + k'_2)p + k'_1 k'_2} \\ &\Leftrightarrow \left\{ \begin{array}{l} \frac{k_1 + k_2}{k_1} = \frac{k'_1 + k'_2}{k'_1} \\ k_2 = k'_2 \end{array} \right. \\ &\Leftrightarrow \left\{ \begin{array}{l} k_1 = k'_1 \\ k_2 = k'_2 \end{array} \right. \text{ ou } \left\{ \begin{array}{l} k_1 = k'_2 \\ k_2 = k'_1 \end{array} \right. \end{aligned}$$

Ainsi le système n'admet pas une seule mais deux solutions. La structure étudiée est donc globalement non identifiable (définition 1, équation 7) mais localement identifiable (définition 2, équation 8). Si l'on effectue une estimation des paramètres dans ces conditions, on pourra obtenir un couple (k_1, k_2) ou (k_2, k_1) suivant les choix expérimentaux. Il reste à savoir si cela aura une importance d'avoir plusieurs choix de paramètres qui mènent au même comportement du modèle. Pour cela il faut vérifier s'il y a un impact différent sur les grandeurs non mesurables auxquelles nous nous intéressons, comme le rendement, en fonction du couple de paramètre utilisé. Si c'est le cas il faut modifier la structure du modèle pour la rendre globalement identifiable, en modifiant les valeurs initiales, le type de réponse ou les équations différentielles.

I.2.2.2 Méthode par transformation de similitude

L'approche consiste à effectuer un changement de variable par une transformation de similitude T en introduisant $x' = T x$. Le nouveau vecteur de variables vérifie le système :

$$\begin{cases} \frac{dx'}{dt} = T A(\theta) T^{-1} x' + T B(\theta) u \\ x'(0) = T x_0(\theta) \\ y_m = C(\theta) T^{-1} x' \end{cases} \quad (18)$$

L'égalité de deux modèles $M(\theta)$ et $M(\theta')$ revient à vérifier le système (19) suivant :

$$\begin{cases} A(\theta') = A(\theta) T^{-1} \\ B(\theta') = T B(\theta) \\ C(\theta') = C(\theta) \\ x_0(\theta') = x_0(\theta) \end{cases} \quad (19)$$

Le test d'identifiabilité s'effectue en résolvant le système (19) en (θ', T) :

- si la seule solution est (θ, I_d) , alors la structure est s.g.i (définition 1, équation 7).
- s'il y a un nombre fini de solutions, alors la structure est s.l.i (définition 2, équation 8).
- sinon la structure est s.n.i (définition 3, équation 9).

Pour le test de discernabilité, l'égalité de deux modèles $M(\theta)$ et $M'(\theta')$ revient à vérifier un système équivalent en (θ', T) :

$$\begin{cases} A'(\theta') = A(\theta) T^{-1} \\ B'(\theta') = T B(\theta) \\ C'(\theta') = C(\theta) \\ x'_0(\theta') = x_0(\theta) \end{cases} \quad (20)$$

Les structures M et M' sont discernables si le système n'admet pas de solutions.

I.2.3 Méthodes de test pour les structures non linéaires

Les méthodes de test suivantes s'utilisent sur des structures non linéaires. Ces dernières peuvent s'écrire de la manière suivante :

$$\begin{cases} \frac{dx(\theta, t)}{dt} = f[x(\theta, t), \theta] + g[x(\theta, t), \theta] u(t) \\ x(\theta, 0) = x_0(\theta) \\ y_m = h[x(\theta, t), \theta] \end{cases} \quad (21)$$

Les fonctions f , g et h sont généralement non linéaires et supposées continûment différentiables.

Les trois tests présentés ci-dessous sont l'analyse par linéarisation, le développement en série de Taylor et la transformation de similitude

1.2.3.1 Méthode de l'analyse par linéarisation

Cette approche suppose qu'il existe une entrée constante u_0 pour laquelle le système renvoie une solution stationnaire x_s . On modélise alors une faible perturbation du système autour de cette valeur stationnaire pour obtenir un nouveau système qui sera, lui, linéaire.

Les perturbations : $\delta u = u(t) - u_0$ et $\delta x(\theta, 0) = x_0(\theta) - x_s(\theta)$

$\delta x(\theta, t)$ est alors modélisé par le système d'équations (22) :

$$\begin{cases} \frac{d \delta x(\theta, t)}{dt} = A(\theta) \delta x(\theta, t) + B(\theta) \delta u(t) \\ \delta x(\theta, 0) = x_0(\theta) - x_s(\theta) \\ \delta y_m = C(\theta) \delta x(\theta, t) \end{cases} \quad (22)$$

Avec
$$\begin{cases} A(\theta) = \frac{\partial f}{\partial x}(x_s(\theta), \theta) + \frac{\partial g}{\partial x}(x_s(\theta), \theta) u_0 \\ B(\theta) = g(x_s(\theta), \theta) \\ C(\theta) = \frac{\partial h}{\partial x}(x_s(\theta), \theta) \end{cases}$$

Si le modèle linéaire qui précède est identifiable alors le modèle non linéaire d'origine l'est aussi (Grewal and Glover, 1976). La propriété est la même pour la discernabilité. On se ramène ensuite aux méthodes développées pour les modèles linéaires.

1.2.3.2 Méthode par transformation de similitude (non SL)

Comme pour les structures linéaires, une nouvelle variable x' est considérée telle que $x' = T x$. La méthode est utilisée dans le cas où les composantes de f et g sont des polynômes en x paramétrés par les composantes de θ , et la réponse du modèle doit être de la forme $h(\theta, x) = C(\theta) \times x(\theta, t)$. Effectuer le test d'identifiabilité revient à résoudre le système suivant en (θ', T) .

$$\begin{cases} C(\theta)T = C(\theta') \\ \det(T) \neq 0 \\ f(Tx', \theta) = Tf(x', \theta') \\ g(Tx', \theta) = Tg(x', \theta') \\ x_0(\theta) = Tx'_0(\theta') \end{cases} \quad (23)$$

Si la solution est unique et égale à (θ, I_d) , avec I_d la matrice identité, alors la structure est s.g.i. S'il y a plusieurs solutions (un nombre fini) alors la structure est s.l.i. sinon la structure est s.n.i.

L'approche par transformation de similitude est très lourde en calcul, le système obtenu est généralement difficile à résoudre. Le développement en série de Taylor reste donc une méthode beaucoup plus utilisée pour les systèmes non linéaires.

1.2.3.3 Méthode par séries de Taylor

Cette approche est très efficace et donc souvent utilisée. Elle se base sur le développement en séries de Taylor à partir d'une entrée constante u_0 dans un intervalle de temps $[0, t_i]$. Dans cet intervalle, la réponse du système peut être écrite suivant l'équation (24)

$$y_m(\theta, t) \approx \sum_{k=0}^{k_{max}} \frac{a_k(\theta)}{k!} (t)^k \quad (24)$$

$$\text{avec } a_k(\theta) = \frac{d^k}{dt^k} (y_m(\theta, 0))$$

Si la proposition (25) est vérifiée alors la structure est s.g.i., s'il y a plusieurs solutions alors la structure est s.l.i. et sinon elle est s.n.i.

$$a_k(\theta) = a_k(\theta') \Rightarrow \theta = \theta' \text{ pour } k = 1, 2, \dots, k_{max} \quad (25)$$

Le test de discernabilité entre deux structures (I) et (II) consiste à vérifier que le système des $a_k^{(I)}(\theta) = a_k^{(II)}(\theta')$ pour $k = 1, 2, \dots, k_{max}$ n'admet aucune solution.

1.2.4 Méthode pratique de Walter et Pronzato (1994)

Les calculs à développer pour les méthodes de test d'identifiabilité et de discernabilité demandent des calculs lourds et des manipulations algébriques souvent complexes, qui nécessitent des logiciels de calcul formel.

Dans la pratique, seuls les cas les plus simples sont souvent testés par ces méthodes. Dans des cas plus complexes, une évaluation plus simple a été développée par Walter et Pronzato (1994) pour tester l'identifiabilité d'un modèle, et résumée comme suit par Sedrati (1999) :

- ✓ Choisir une valeur initiale des paramètres θ_0
- ✓ Simuler des données expérimentales fictives y_{sim}
- ✓ Estimer les paramètres θ à partir de la minimisation du critère comparant y_{sim} et la réponse du modèle y_m
- ✓ Si la solution est stable en θ_0 , alors le modèle est considéré localement identifiable. Tester plusieurs initialisations de θ pour l'estimation des paramètres, permet de vérifier sommairement l'identifiabilité globale.
- ✓ Répéter l'opération pour plusieurs θ_0

Par contre, cette méthode révèle des problèmes d'identifiabilité sans en distinguer l'origine (déterministe ou quantitative). Un choix judicieux des données expérimentales fictives, permet cependant de s'assurer de l'identifiabilité quantitative.

1.2.5 Méthode pratique de Macchietto (1989)

D'autres méthodes d'identifiabilité et de discernabilité ont été développées par Macchietto et al. (1989). Elles ne se basent pas sur un travail algébrique sur les structures mais plutôt sur des méthodes d'optimisation, nécessitant l'acquisition au préalable de données expérimentales. Macchietto et al. (1989) ont aussi développé cette méthode « pratique » en se basant sur le même constat que Walter et Pronzato (1994) : les méthodes classiques ne sont efficaces qu'avec un nombre très réduit de paramètres et de réponses de modèles, les équations et calculs à poser deviennent ensuite trop complexes.

Comme pour Walter et Pronzato (1994), cette méthode révèle des problèmes d'identifiabilité de manière non sélective, sans en distinguer l'origine (déterministe ou quantitative).

1.2.5.1 Identifiabilité

Un modèle cinétique sera considéré identifiable si pour deux jeux de paramètres θ et θ' , et sur intervalle de temps d'intérêt $[0 ; t]$, l'équation (28), sous la contrainte (26), permet de satisfaire l'inégalité (27) ($y_m(t)$ étant la réponse du modèle qui respecte l'équation (2) ou (3)). En d'autres termes, le critère Φ_{Id} doit être maximisé par rapport aux paramètres θ et θ' . Sachant que les valeurs de θ et θ' sont contraintes par l'inégalité (27), si la valeur de Φ_{Id} obtenue est inférieure à la valeur fixée $\varepsilon_{\Phi_{Id}}$, alors les paramètres du modèle seront considérés identifiables.

$$\int_0^t (y_m(\theta, t) - y_m(\theta', t))^T W_y (y_m(\theta, t) - y_m(\theta', t)) \times dt < \varepsilon_y \quad (26)$$

$$\Phi_{Id} \leq \varepsilon_{\Phi_{Id}} \quad (27)$$

$$\text{avec } \Phi_{Id} = \max_{\theta, \theta'} ((\theta - \theta')^T W_{\theta} (\theta - \theta')) \quad (28)$$

Où $\varepsilon_{\Phi_{Id}}$ et ε_y sont des nombres positifs très petits, proposés au préalable, W_y et W_{θ} des matrices de pondération sur les réponses du modèle et sur les paramètres respectivement. Elles permettent une normalisation si nécessaire.

L'idée est de maximiser la distance entre deux jeux de paramètres de la structure de modèle, donnant presque la même réponse (à un seuil ε_y près). Si cette distance est plus faible qu'un seuil donné ($\varepsilon_{\Phi_{Id}}$), le modèle est estimé identifiable.

1.2.5.2 Discernabilité

Pour le test de discernabilité, la philosophie est similaire. Deux modèles, de réponse $y_{m1}(\theta^{m1}, t)$ et $y_{m2}(\theta^{m2}, t)$ respectivement, seront jugés discernables, si pour tout jeu de paramètres θ^{m1} et θ^{m2} , associé respectivement à un des modèles, et pour un intervalle de temps d'intérêt $[0; t]$, l'équation (29) permet de vérifier l'inégalité (30). En d'autres termes, Φ_D est la plus grande valeur de la distance minimale entre les réponses des deux modèles. Si cette valeur est suffisamment large, les deux modèles seront considérés discernables.

$$\Phi_D = \min_{u(t)} \max_{\theta, \theta'} \left(\int_0^t (y_{m1}(t) - y_{m2}(t))^T W (y_{m1}(t) - y_{m2}(t)) dt \right) \quad (29)$$

$$\Phi_D \geq \varepsilon_{\Phi_D} \quad (30)$$

Des exemples d'applications sont proposés par Asprey and Macchietto (2000) et Espie and Macchietto (1989) pour des lois cinétiques de Monod (génie enzymatique) en réacteur *fed-Batch*. Par la suite Han et al. (2016a, 2016b) reprend la méthode du groupe de S. Macchietto en cinétique hétérogène, pour des modèles de réacteur catalytique à lit fixe.

Il existe encore d'autres approches pour tester l'identifiabilité des structures de modèle. Davidescu and Jørgensen (2008) proposent une synthèse d'un grand nombre de ces méthodes, dont seules les plus utilisées ont été détaillées ici. Les tests d'identifiabilité et de discernabilité ont été développées dans un certain nombre de domaines d'application tels que la biochimie (Asprey and Macchietto, 2000; Dochain et al., 1995), la pharmacocinétique (Vanrolleghem et al., 1995) et la catalyse hétérogène (Han et al., 2016a, 2016b; Vajda et al., 1989). Leur utilisation reste cependant minoritaire par rapport à l'ampleur de la littérature concernant l'acquisition de données cinétiques et la

recherche de modèles stœchio-cinétiques, et cela bien que l'identifiabilité soit un problème courant (peu de sorties mesurables, nombre important de paramètres).

Pour conclure sur les tests d'identifiabilité et de discernabilité, il faut retenir que ces tests sont très importants pour la construction des modèles et qu'ils doivent être effectués avant le travail expérimental pour déceler certains problèmes avant le recueil des premières données.

I.3 Optimisation des paramètres d'un modèle

Après avoir défini des structures de modèles, et testé leurs propriétés structurales, l'étape suivante consiste à estimer la valeur des paramètres du ou des modèles. Cette estimation nécessite des données expérimentales. La procédure consiste alors à définir un critère J comparant les données expérimentales et les réponses associées du modèle, et à trouver les valeurs des paramètres θ du modèle qui minimisent ce critère.

En terme de vocabulaire, la valeur de θ optimisant la valeur de J , notée θ^* , est appelé *estimateur* de θ ou encore *estimé* (des paramètres). Par abus de langage, le critère d'estimation J est aussi souvent appelé un estimateur, mais peut aussi être dénommé *fonction-objectif*. La valeur minimale du critère, $J(\theta^*)$ est appelé *résidu* de l'estimation. Le résidu définit aussi une « mesure » de l'écart entre les sorties du processus réel et celles du modèle. Ses propriétés sont très intéressantes pour évaluer la validité du modèle et analyser la précision de son estimation.

I.3.1 Les principaux critères d'estimation

Il existe un très grand nombre de critères d'estimation, dont la nature varie en termes de complexité et d'efficacité. Pour aborder la description des différentes familles de critères et de leurs propriétés, il est nécessaire de définir les notions de biais et d'efficacité d'un estimateur.

Les modèles étant de nature stochastique (comme le rappelle la section I.1.3.1), la valeur vraie des paramètres du modèle (notée θ^V), ne peut être déterminée, et l'estimateur θ^* n'en n'est qu'une valeur approchée.

Biais d'un estimateur

Un estimateur sera dit non-biaisé s'il vérifie l'équation (31), avec $E()$ désignant l'espérance mathématique. L'espérance mathématique d'une variable aléatoire est, intuitivement, la valeur que l'on s'attend à trouver, en moyenne, si l'on répète un grand nombre de fois le calcul ou l'acquisition de cette variable aléatoire.

$$E(\theta^*) = \theta^V \quad (31)$$

Cela signifie si l'on augmente suffisamment le nombre d'expériences, l'estimateur non-biaisé tendra asymptotiquement vers la valeur vraie des paramètres.

Pour un estimateur biaisé, le biais b est défini tel que :

$$b = E(\theta^*) - \theta^V \quad (32)$$

Efficacité d'un estimateur

Un estimateur sera dit efficace si sa matrice de variance-covariance $V_\theta(\theta^*)$ atteint la borne inférieure de l'inégalité de Cramer-Rao (33) (Wasserman, 2004; Zacks, 2014). Cette matrice traduit la distribution des valeurs de l'estimateur autour de la valeur vraie des paramètres, elle est définie par l'équation (34).

$$V_\theta(\theta^*) \geq M_F^{-1}(\theta^V) \quad (33)$$

$$\text{avec } V_\theta(\theta^*) = E((\theta^* - \theta^V)(\theta^* - \theta^V)^T) \quad (34)$$

Où l'inégalité matricielle $A \geq B$ définie ici signifie que la matrice $A - B$ est semi-définie positive. $M_F^{-1}(\theta^V)$ désigne la matrice d'information de Fisher. Sa définition est donnée dans la partie I.3.3 qui s'intéresse plus particulièrement à l'utilisation de cette matrice. Nous verrons alors que la matrice de Fisher quantifie la quantité et la qualité de l'information contenue dans les données expérimentales. Plus il y a d'information, plus les coefficients de cette matrice sont élevés. A travers l'inégalité de Cramer Rao, et particulièrement pour un estimateur efficace, cela traduit le fait que plus il y a de données expérimentales disponibles, plus les paramètres d'un modèle peuvent être estimés avec précision.

Les sections suivantes décrivent brièvement les grandes familles d'estimateurs.

I.3.1.1 Critères quadratiques

L'estimateur des moindres carrés est le plus ancien (Gauss, 1809), le plus simple et sûrement le plus utilisé des critères d'estimation. Il compare la somme des carrés de la différence entre les mesures expérimentales et les réponses du modèle (35).

$$J_{MC}(\theta) = \sum_i^{n_{ech}} [y_m(\theta, t_i) - y(t_i)]^T [y_m(\theta, t_i) - y(t_i)] \quad (35)$$

La méthode des moindres carrés se construit sans aucune considération statistique, ce qui en fait sa simplicité. Cette simplicité n'empêche pas, moyennant certaines hypothèses peu restrictives, le critère de présenter les deux propriétés idéales d'efficacité et de non-biais. C'est pourquoi son utilisation est si courante.

Il existe un certain nombre de variations du critère des moindres carrés. Des matrices de pondération W peuvent être utilisées pour compenser certains défauts du critère. Ces principaux défauts sont :

- ✓ Si le système présente des réponses expérimentales de différents ordres de grandeur ou de différentes dimensions physiques, le critère favorisera les données de valeur élevée et négligera les variables de faible valeur. Cela peut entraîner des problèmes d'identification sur ces variables. Le comportement du modèle sera peu fiable sur ces faibles valeurs.
- ✓ Si certaines observations expérimentales sont faites avec une précision faible, le critère ne fera aucune différence et autant de poids sera donné à ces données qu'aux données plus précises. En conséquence la précision de l'estimation des paramètres du modèle sera dégradée.

La matrice de pondération W doit être symétrique et définie non négative. Les matrices les plus courantes sont généralement diagonales et composées des termes (a), (b) ou (c) de l'équation (36)

$$J_{MC'}(\theta) = \sum_i^{n_{ech}} [y_m(\theta, t_i) - y(t_i)]^T W(t_i) [y_m(\theta, t_i) - y(t_i)] \quad (36)$$

$$W_{j,j}(t_i) = 0 \quad (a)$$

$$W_{j,j}(t_i) = 1/y_j(t_i)^2 \quad (b)$$

$$W_{j,k}(t_i) = 1/\sigma_{j,k}(t_i)^2 \quad (c)$$

Le terme (a) permet de ne pas prendre en compte la donnée y_i si celle-ci est aberrante. Le terme (b) permet de donner un même poids aux données d'ordre de grandeurs ou de dimensions physiques différentes. Enfin le terme (c) pondère le critère par la matrice de variance-covariance $\Sigma(t_i) = \{\sigma_{j,k}^2(t_i)\}$ des erreurs de mesure et permet de discriminer les données très bruitées : si les $\sigma_{i,j}$ sont non nulles pour $i \neq j$, les erreurs corrélées sont considérées, sinon la matrice est diagonale. Dans le terme (c), le critère des moindres carrés est alors appelé critère de Gauss-Markov. Pour finir, il est courant de considérer une seule matrice W indépendante des t_i , en évaluant une variance moyenne $\sigma_{j,k}^2 = \overline{\sigma_{j,k}(t_i)^2}$, si on reprend le cas (c).

Le critère de Gauss-Markov est asymptotiquement non-biaisé et efficace, c'est-à-dire qu'il tend vers ses propriétés, avec l'augmentation du nombre d'expériences. Ceci est vrai seulement lorsque les hypothèses suivantes sont vérifiées :

- ✓ Les erreurs expérimentales ne sont pas corrélées ($\forall j \neq k, \sigma_{j,k} = 0$)
- ✓ La distribution des erreurs expérimentales suit une loi normale
- ✓ Σ est connue

Dans ces conditions, le critère de Gauss-Markov est en fait une forme particulière du critère de maximum de vraisemblance.

1.3.1.2 Critère du maximum de vraisemblance

La théorie de la vraisemblance et de l'estimateur du maximum de vraisemblance est abordée en détail dans de nombreux ouvrages (Sorenson (1980); Walter and Pronzato (1994); Wasserman (2004); Zacks (2014)) qui sont des références dans la théorie de l'estimation paramétrique notamment. Le principe sera succinctement repris ici.

En reprenant le formalisme de la partie 1.1.2.3, pour un modèle paramétrique et sans biais, les réponses du processus sont décrites par l'équation (37).

$$y = y_m(\theta^V) + \varepsilon \quad (37)$$

Où ε est un vecteur de variables aléatoires représentant les perturbations du processus.

La vraisemblance $\mathcal{L}(\theta)$ est donnée par l'équation (38) et peut être définie comme la densité de probabilité (p_ε) des erreurs de modélisation. L'estimation au sens du maximum de vraisemblance consiste à trouver la valeur de θ maximisant $\mathcal{L}(\theta)$. Dans la pratique c'est souvent le logarithme de la vraisemblance qui est optimisé.

$$\mathcal{L}(\theta) = p_\varepsilon(y - y_m(\theta)) \quad (38)$$

L'expression de la vraisemblance peut être donnée de manière explicite en fonction des hypothèses faites sur la distribution des valeurs de ε . Dans le cas le plus courant où la distribution est supposée suivre une loi normale centrée, de variance Σ , l'expression de la log-vraisemblance devient :

$$\begin{aligned}
 \ln(\mathcal{L}(\theta)) &= -\frac{1}{2}(n_y \ln(2\pi) + n_{ech} \ln(\det(\Sigma))) \\
 &\quad - \frac{1}{2} \sum_i^{n_{ech}} [(y(t_i) - y_m(\theta, t_i))^T \Sigma^{-1} (y(t_i) - y_m(\theta, t_i))]
 \end{aligned} \tag{39}$$

Avec n_y le nombre de réponses et n_{ech} le nombre d'échantillons ou d'observations.

De plus, dans le cas où Σ est connue, le critère du maximum de vraisemblance devient le critère de Gauss-Markov, comme il a été dit précédemment. De plus, si toutes les observations ont la même variance, cela devient un simple critère des moindres carrés.

Dans le cas où Σ n'est pas connue il faut optimiser $\mathcal{L}(\theta)$ en fonction de θ et de Σ . Goodwin et Payne (1977) ont également montré que θ et Σ pouvaient être estimés séparément au sens du maximum de vraisemblance en maximisant le critère $\mathcal{L}'(\theta)$ (40) par rapport à θ puis en faisant une estimation Σ^* de Σ en utilisant l'expression (41).

$$\mathcal{L}'(\theta) = \ln \left(\det \left(\sum_i^{n_{ech}} (y(t_i) - y_m(\theta, t_i))^T [(y(t_i) - y_m(\theta, t_i))] \right) \right) \tag{40}$$

$$\Sigma^* = \frac{1}{n_{ech}} \sum_i^{n_{ech}} [(y(t_i) - y_m(\theta, t_i))^T (y(t_i) - y_m(\theta, t_i))] \tag{41}$$

Le critère du maximum de vraisemblance est en fait une généralisation d'un grand nombre de critères, dont l'écriture dépend des hypothèses formulées sur le processus et sur le modèle. Dans le cas où ε suit un bruit Laplacien par exemple, l'écriture sera différente de (39). Au final, l'absence d'une expression systématique peut grandement compliquer l'utilisation de cette famille de critère.

Le critère du maximum de vraisemblance possède des propriétés asymptotiques qui le rendent très intéressant à utiliser. En effet, pour un nombre suffisamment grand d'observations n_{ech} :

- ✓ Il est convergent : $\theta^* \rightarrow \theta^V$
- ✓ Il est normal et efficace : $\theta^* \rightarrow \mathcal{N}(\theta^V, M_f(\theta^V))$

Ainsi l'estimé des paramètres tend, avec le nombre d'expériences, vers la valeur vraie des paramètres, et cela avec une distribution définie par la matrice d'information de Fisher M_f , qui peut être calculée moyennant quelques simplifications.

En conclusion, dans la pratique, le plus facile et le plus courant est de faire l'hypothèse de perturbations Gaussiennes (i.e. d'une distribution normale de ε , de variance connue ou non). Le critère quadratique de Gauss-Markov, simple d'utilisation, peut alors être considéré comme suivant les propriétés d'un critère du maximum de vraisemblance. De telles considérations permettent au final d'utiliser un critère quadratique simple, tout en permettant par la suite d'utiliser des outils très efficaces, comme la matrice de Fisher, pour évaluer la précision de l'estimation des paramètres mais aussi pour la planification d'expériences.

I.3.1.3 Critères prenant en compte la complexité des modèles

Il existe plusieurs critères développés pour prendre en compte la complexité des modèles identifiés. L'utilisation de tels critères est très pertinente lorsque plusieurs modèles de complexité différente sont en compétition. Les plus répandus sont le critère d'Akaike, noté AIC (« *An informative Criterion* »), le critère FPE (« *Final prediction Error* ») et le critère BIC (« *Bayesian Information Criterion* ») (Walter and Pronzato, 1994). Ils diffèrent par la manière dont la complexité de modélisation est prise en compte (voir équations (42) à (44)). Dans tous les cas, c'est un terme dépendant de n_p , la dimension du vecteur des paramètres d'un modèle, qui pénalise le critère de base : plus n_p est grand (i.e. plus le modèle est complexe), plus le critère est grand. A structure de modèle fixe, chacun de ces critères est un critère du maximum de vraisemblance.

$$J_{AIC} = \frac{1}{n_{ech}} [-\ln(\mathcal{L}(\theta)) + n_p] \quad (42)$$

$$J_{FPE} = \ln[-\ln(\mathcal{L}(\theta))] + \ln \left[\frac{1 + n_p/n_{ech}}{1 - n_p/n_{ech}} \right] \quad (43)$$

$$J_{BIC} = \ln[-\ln(\mathcal{L}(\theta))] + \frac{n_p \ln(n_{ech})}{n_{ech}} \quad (44)$$

Où n_p est le nombre de paramètres (i.e. la dimension de θ) et n_{ech} le nombre d'échantillons ou de points de mesure expérimentaux.

I.3.1.4 Critères Bayésiens

Alors que l'approche du maximum de vraisemblance considère les paramètres θ inconnus mais fixes, les approches bayésiennes assimilent θ à un vecteur de variables aléatoires de densité de probabilité $p_\theta(\theta)$ connue a priori (avant les mesures). La règle de Bayes sur les probabilités composées permet ensuite de déterminer la densité de probabilité de θ a posteriori (compte tenu des mesures expérimentales effectuées) $p_\theta(\theta|y_{exp})$:

$$p_{\theta}(\theta|y) = \frac{p_y(y|\theta)p_{\theta}(\theta)}{p_y(y)} \quad (45)$$

Comme y est connue, $p_y(y)$ n'est qu'une constante normalisant $p_{\theta}(\theta|y)$. Pour la calculer, il suffit de trouver comment exprimer $p_y(y|\theta)$, qui, comme dans le cas du maximum de vraisemblance, dépendra des hypothèses et informations disponibles sur le bruit ε .

Les approches Bayésiennes ne seront que brièvement présentées ici. Pour une description et une analyse plus approfondie, il sera intéressant de se référer au travail de Walter et Pronzato (1994). On citera seulement le critère du maximum a posteriori (« MAP ») parmi les critères Bayésiens. Il consiste en la maximisation de $p_{\theta}(\theta|y)$ en fonction de θ . Plus précisément, son logarithme est maximisé, et de plus, comme $p_y(y)$ est indépendant de θ , le critère J_{MAP} (46) est finalement utilisé.

$$J_{MAP} = \ln[p_y(y|\theta)] + \ln[p_{\theta}(\theta)] \quad (46)$$

Le premier terme correspond à la log-vraisemblance de y , tandis que le second terme traduit les informations a priori sur les paramètres. Ces dernières peuvent être obtenues, par exemple, en utilisant sur des données acquises au préalable, un critère d'estimation plus simple (moindres carrés), puis une méthode de la partie I.3.3 pour déterminer une distribution approximative des paramètres.

L'estimateur du maximum a posteriori possède les mêmes propriétés asymptotiques que l'estimateur du maximum de vraisemblance

I.3.1.5 Conclusion

Le maximum de vraisemblance doit généralement être préféré aux moindres carrés. L'atteinte asymptotique de la borne inférieure de l'inégalité de Cramer Rao notamment, permet d'utiliser la matrice d'information de Fisher comme base de travail pour l'évaluation quantitative de la précision de l'estimation des paramètres, ainsi que de celle des erreurs de prédiction du modèle. C'est aussi à partir de cette matrice qu'est défini un certain nombre de critères de planification d'expériences, autant de notions détaillées dans la partie II.

Entre autre, les critères des moindres carrés et du maximum de vraisemblance coïncident pour un bruit de mesure Gaussien (normal centré). Ainsi convergent la simplicité de la première famille de critère et les propriétés efficaces de la seconde. L'utilisation du critère de Gauss-Markov est donc la méthode optimale entre efficacité et simplicité de mise en œuvre, quitte à vérifier a posteriori la vraie distribution du bruit de mesure.

I.3.2 Les principaux algorithmes d'optimisation

La majorité des problèmes numériques posés ici sont des problèmes d'optimisation : que ce soit pour les tests d'identifiabilité et de discernabilité, pour l'identification de paramètres de modèle, ou encore pour la planification d'expériences. Ainsi l'utilisation d'algorithmes d'optimisation (aussi nommés « optimiseurs ») est fondamentale.

Les paragraphes suivants présentent les principales familles d'algorithmes d'optimisation ainsi que leurs propriétés. Ils vont permettre notamment de justifier le choix des algorithmes cités précédemment.

I.3.2.1 Introduction (généralités, robustesse, efficacité)

Avant de traiter des différents types d'optimiseurs, il convient de définir quelques notions et propriétés qui caractérisent ces derniers.

a. Optima locaux et globaux

L'optimum global est la valeur du critère d'optimisation la plus faible ou la plus élevée, respectivement dans le cas d'un minimum ou d'un maximum, dans l'ensemble de l'espace des paramètres d'optimisation. L'objectif de l'optimisation est bien sûr d'atteindre cette valeur. Cependant, il peut exister des optima locaux, qui sont définis comme des valeurs optimales du critère d'optimisation dans un voisinage restreint autour de cet optimum. Si l'on prend l'exemple de la fonction mono-paramétrique présentée sur la Figure 4, il y a un minimum local et un maximum local, représentés par les flèches vertes en pointillés, et un maximum et un minimum global, représentés par les flèches pleines rouges.

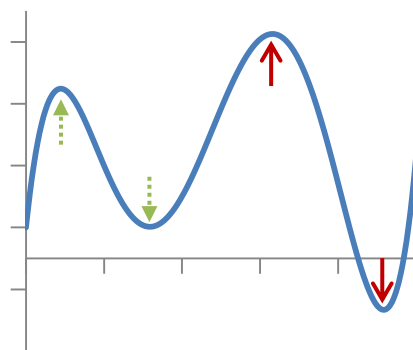


Figure 4 – Illustration de la différence entre optimum local et optimum global

Certains algorithmes ne peuvent différencier les optima locaux et globaux. Il en résulte que les résultats de l'optimisation peuvent être erronés, puisque l'optimiseur peut avoir convergé vers un optimum local.

b. Initialisation

Les algorithmes d'optimisation fonctionnent tous suivant un processus itératif qui nécessitent une ou plusieurs initialisations de la valeur des paramètres d'optimisation. C'est ensuite à partir de cette/ces valeurs que démarre le processus de recherche de la solution optimale. Le choix de l'initialisation des paramètres peut être décisif du fait des problèmes posés par les optima locaux. En effet, une initialisation proche d'un optimum local peut éventuellement mener un algorithme d'optimisation à converger vers cet optimum plutôt que vers l'optimum global. Ainsi, différentes initialisations peuvent conduire l'optimiseur à trouver différentes solutions, qui ne seront pas nécessairement la solution globale.

c. Robustesse

La propriété de robustesse d'un algorithme d'optimisation est directement liée aux deux notions précédentes. En effet, un algorithme sera dit robuste si sa solution n'est pas sensible à la valeur initiale des paramètres d'optimisation, et donc converge vers l'optimum global. À l'inverse, un algorithme dont la solution est très dépendante de la valeur initiale des paramètres sera dit peu robuste.

Même si les recherches sont très avancées en optimisation paramétrique, il n'existe aucun algorithme parfaitement robuste, il faut donc toujours être conscient de ce type de problème. Il sera cependant montré par la suite, que certaines familles d'algorithmes sont plus ou moins sensibles, d'où l'importance du choix de l'algorithme.

d. Efficacité ou complexité

En fonction de sa composition, du nombre de calculs par itération, ou encore du nombre d'itérations nécessaire à sa convergence, un algorithme nécessite une certaine quantité de « ressources » (en termes de temps de calcul, ou d'espace de stockage). Un algorithme sera dit complexe s'il nécessite une importante quantité de ressources et efficace s'il en nécessite peu. Plus concrètement, un algorithme d'optimisation efficace sera plus rapide à trouver une solution qu'un algorithme complexe.

De manière générale, la complexité va souvent de pair avec la robustesse, et inversement, un algorithme efficace est souvent peu robuste. La sélection de l'algorithme d'optimisation le plus adapté résulte donc d'un compromis entre robustesse et efficacité, en fonction de la complexité du problème d'optimisation.

Par exemple, l'optimisation d'une fonction mono-paramétrique, sans minimum local, est un problème très simple. Il sera donc d'autant plus intéressant d'utiliser un algorithme très efficace, que sa robustesse importera peu.

A l'inverse, un problème d'optimisation très complexe, du fait d'un nombre très important de paramètres, par exemple, peut présenter un grand nombre d'optima locaux. Un algorithme très robuste sera nécessaire ; même s'il est peu efficace, il permettra d'assurer la convergence vers la solution globale.

Une liste des optimiseurs les plus courants est donnée dans le paragraphe suivant. Pour une étude plus approfondie, le lecteur devra se référer à des ouvrages de référence telles que Walter and Pronzato (1994) et Dréo and Siarry (2003).

1.3.2.2 Le choix des optimiseurs

Différentes méthodes numériques, parmi les plus répandues, sont proposées dans cette partie. Une distinction entre les optimiseurs locaux, souvent très efficaces mais peu robustes, et les optimiseurs globaux, robustes mais lents à converger, est faite. Il existe aussi des algorithmes mixtes qui proposent de coupler les deux familles d'optimiseurs.

a. Optimiseurs locaux

Parmi les optimiseurs locaux, peuvent être cités :

- ✓ Méthode du gradient Réduit
- ✓ Méthodes de Quasi-Newton et dérivés
- ✓ Méthode de Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (BFGS)
- ✓ Méthode de Levenberg et Marquardt

Elles font partie de la famille des algorithmes de descente. Les valeurs des dérivés premières (gradient, Jacobien) ou seconde (Hessien) sont calculées ou approximées pour déterminer la direction de recherche de l'algorithme. Seules des méthodes adaptées aux problèmes non linéaires sont données.

Les méthodes de Levenberg-Marquardt et de BFGS sont sûrement les plus utilisées, la première est une combinaison des algorithmes du gradient et de Gauss-Newton ; bien adaptée à l'optimisation des fonctions des moindres carrées, elle est plus stable que les méthodes dont elle est issue (A. T. V Elzhov et al., 2015; More, 1978; Ranganathan, 2004).

La méthode BFGS est une dérivée de la méthode de quasi-Newton, pour laquelle le Hessien n'est pas calculé, mais substitué par une approximation de son inverse. Ainsi la méthode demande un nombre de calculs bien plus réduit, tout en gardant une efficacité certaine (Byrd et al., 1995; Fletcher, 2013).

b. Optimiseurs globaux ou stochastiques

Parmi les optimiseurs globaux, peuvent être cités :

- ✓ Les algorithmes génétiques et évolutionnaires
- ✓ L'algorithme du recuit simulé

Les algorithmes génétiques et évolutionnaires, contrairement aux méthodes locales présentées ci-dessus, sont des méthodes stochastiques, dont la recherche ne se base pas sur la fonction à optimiser mais sur des processus aléatoires. Comme leur nom l'indique, ce type d'algorithme s'inspire de l'évolution biologique d'une population d'individus. Chaque individu est caractérisé par un génome (séquence de chromosomes ou allèles). La population évolue par sélection (seulement les individus les mieux adaptés survivent), par croisement (générant des enfants comportant des séquences de chromosomes de leur parents) et par mutation d'une partie de leur génome. Ce type d'algorithme est très adapté à l'optimisation d'une fonction présentant plusieurs minima (ou maxima). Le coût de calcul est cependant très important car tous les individus de chaque génération doivent être évalués, faisant autant de fois appel au calcul de la fonction à optimiser (Leardi, 2007; Scrucca, 2013). Le vocabulaire utilisé est souvent spécifique pour ces algorithmes, où des terminologies de biologie évolutive et d'optimisation numérique s'entremêlent. Les équivalences de termes sont données dans le Tableau 1.

Tableau 1 – Vocabulaire des algorithmes évolutionnaires et génétiques

Optimisation évolutionnaire	Optimisation classique
Individu	Paramètre (vecteur)
Population	Ensemble des paramètres évalués au cours d'une génération
Génération	Itération de la boucle principale de l'algorithme
Génome	Éléments d'un paramètre vectoriel
Fonction de performance ou d'adaptation	Fonction objective ou d'optimisation

Le squelette d'un algorithme évolutionnaire est le suivant :

- construction et évaluation d'une population initiale

Puis, de manière intégrative jusqu'à atteindre un critère d'arrêt :

- **sélection** d'une partie de la population ;
- **reproduction** des individus sélectionnés;
- **mutation** de la descendance ;
- **remplacement** de la population initiale par la nouvelle génération ;
- **élitisme** : conservation des meilleurs individus ;
- **évaluation** du degré d'adaptation de chaque individu.

Les algorithmes génétiques et évolutionnaires sont initialement deux familles distinctes d'algorithmes. Ils ont été développés simultanément au cours des années 1960. Le premier a été conçu à l'origine pour des paramètres d'optimisation à valeurs entières (chaines binaires), et le second pour des nombres à valeur réelle. Les deux familles ont par la suite convergé et tendent maintenant à se confondre, les algorithmes génétiques ayant été adaptés aux nombres réels.

Les méthodes évolutionnaires ont trouvé de nombreuses applications en chimie (Hibbert, 1993a; Leardi, 2007) et plus particulièrement en cinétique (Balland et al., 2000; Hibbert, 1993b; Moros et al., 1996; Park et al., 1997; Pontikakis and Stamatelos, 2004; Wolf and Moros, 1997).

Parmi les autres optimiseurs globaux, on citera aussi brièvement le recuit simulé dont il existe quelques applications en cinétique chimique (Eftaxias et al., 2002, 2006), mais son utilisation est bien moins répandue. Il s'agit aussi d'une procédure stochastique, dont le principe s'inspire du phénomène physique du recuit des métaux en science des matériaux. Pour plus de détails, se référer à Dréo and Siarry (2003) en complément.

c. Optimiseurs hybrides

Les algorithmes d'optimisation locale ou globale peuvent se coupler ou inspirer la formation de nouveaux algorithmes hybrides. Deux méthodes sont distinguées : la première alterne l'utilisation des algorithmes de recherche globale et locale, la seconde imbrique un algorithme à recherche local dans une méthode globale.

- ✓ Pour la première famille, l'utilisation d'une méthode globale pendant un nombre limité d'itérations permet dans un premier temps de cibler une population proche de l'optimum global. Ensuite, une méthode locale initialisée sur la population (ou les meilleurs individus) proposée par la méthode globale permet de converger très rapidement vers l'optimum. Plusieurs travaux en cinétique chimique se sont intéressés à ces méthodes (Balland et al., 2000; Hibbert, 1993b; Wang and Kim, 2001).
- ✓ La seconde méthode propose d'inclure à l'intérieur même de l'algorithme de recherche globale, des phases de recherche locale grâce à une méthode appropriée, en sélectionnant par exemple une partie de chaque génération à laquelle on fera subir la méthode locale. Les solutions trouvées sont ensuite ajoutées à la population de la génération suivante. Pour ce type de méthode, plusieurs travaux en cinétique chimique ont aussi été publiés (Hibbert, 1993b; Katare et al., 2004; Park and Froment, 1998; Rodriguez-Fernandez et al., 2006)

I.3.3 Méthodes d'évaluation de la précision de l'estimation des paramètres

Une fois les paramètres du modèle estimés, grâce à l'utilisation d'un critère et d'un algorithme d'optimisation. La procédure n'en est pas pour autant terminée. Il est à ce stade très important d'évaluer la confiance que l'on peut mettre dans la valeur estimée de ces paramètres. En effet, un certain nombre d'éléments limitent la précision d'estimation.

- ✓ La modélisation est un processus stochastique ; la part aléatoire, due entre autre aux erreurs expérimentales, a des répercussions directes sur l'estimation des paramètres, qu'il faut évaluer.
- ✓ L'ajustement d'un modèle aux réponses continues est effectuée à partir d'un nombre fini, et souvent réduit, de données expérimentales.
- ✓ Le nombre de variables expérimentales mesurables est souvent réduit, certains paramètres du modèle, associés aux variables non mesurées, seront donc évalués avec moins de précision.

Par la suite, les différentes méthodes permettant une évaluation quantitative de la qualité de l'estimation paramétrique vont être présentées.

I.3.3.1 Région et intervalle d'indifférence

La région d'indifférence est définie comme le lieu des paramètres θ tel que le critère d'estimation évalué en θ soit presque identique à la valeur du critère en θ^* , à un seuil ε_θ près. Cela se définit mathématiquement par l'équation (47).

$$\{\forall \theta \in \Theta : |J(\theta) - J(\theta^*)| < \varepsilon_\theta\} \quad (47)$$

Où $J(\theta)$ désigne le critère d'estimation évalué en θ et θ^* l'estimé de θ (la valeur optimisant J).

Plus concrètement, cela représente la région des paramètres dans laquelle le critère reste inchangé. Cela signifie que l'ajustement du modèle sur les données expérimentales reste sensiblement le même dans ce domaine. Il s'agit donc d'un indicateur de la sensibilité du modèle par rapport à ses paramètres.

Ensuite, l'intervalle d'indifférence sur chaque paramètre individuel θ_i du vecteur de paramètres θ , peut être défini par l'ensemble (48).

$$\left\{ \forall \theta_i \in \Theta_i : \theta_i \in \theta_i^* \pm 2\varepsilon_\theta \times \left(\frac{1}{H_{(i,i)}} \right)^{\frac{1}{2}}, i = 1 \dots n_p \right\} \quad (48)$$

Où les $H_{(i,i)}$ sont les termes diagonaux du Hessien du critère d'estimation des paramètres, évalué en θ^* .

Il nécessite l'évaluation, en θ^* , du Hessien du critère d'estimation. Ce calcul est peu contraignant puisqu'un grand nombre d'algorithmes d'optimisation inclut le calcul numérique de ce dernier (A. T. V Elzhov et al., 2015).

1.3.3.2 Région et intervalles de confiance

La confiance sur l'estimation des paramètres est le plus souvent représentée par une région autour de θ^* dans laquelle θ^V à une certaine probabilité α de se trouver. α est appelé le niveau de confiance et est généralement arbitrairement fixé à 95% ou 99%, en fonction du niveau de précision recherché. Les régions de confiance ellipsoïdales sont les plus courantes et les plus faciles à représenter (Issanchou et al., 2005). Pour construire ces ellipsoïdes, le modèle est linéarisé autour des estimés θ^* , la région de confiance est alors définie à partir de cette approximation par la relation (49).

$$\{\forall \theta \in \Theta : (\theta - \theta^*)^T V_\theta^{-1} (\theta - \theta^*) \leq c\} \quad (49)$$

Où la valeur c est une constante dépendant de la loi de distribution des erreurs de mesure, souvent considérée normale centrée.

Quant aux intervalles de confiance, il s'agit de la projection des régions de confiance sur chaque paramètre individuel θ_i du vecteur de paramètres θ . Ils permettent d'exprimer de manière plus explicite un intervalle autour de chaque θ_i^* dans lequel se situerait chaque θ_i^V . Dès lors que l'on

suppose que les lois de distribution de θ^* , et des erreurs de mesure sont normales et centrées, les intervalles de confiance peuvent alors être exprimés par la relation (50).

$$\left\{ \forall \theta_i \in \Theta_i : \theta_i \in \theta_i^* \pm t(\alpha) \sqrt{V_{\theta(i,i)}}, i = 1 \dots n_p \right\} \quad (50)$$

Où les $V_{\theta(i,j)}$ sont les termes de la matrice de variance-covariance des paramètres. $t(\alpha)$ désigne un élément de la loi de distribution de Student, de confiance α et de degrés de liberté égal au nombre de mesure soustrait du nombre de paramètres. Pour $\alpha = 0,95$, $t(\alpha) \approx 2$.

Il reste maintenant à calculer la matrice de variance-covariance. Cette dernière n'est pas aisée à calculer sauf moyennant un certain nombre d'approximations. Il existe divers familles de méthodes pour estimer une valeur de la matrice de variance-covariance. Deux familles sont considérées ici : les méthodes de « Monte-Carlo » et une méthode dite statistique.

a. Les méthodes de Monte-Carlo

Le principe de ces méthodes est de déterminer une population d'estimés θ^* puis d'en déduire les caractéristiques statistiques (moyenne, covariance, etc.), et ce à partir de la création répétée de données expérimentales fictives. L'enchaînement des étapes est le suivant :

- θ^* est estimé à partir des n_e expériences réelles.
- A partir de cet estimé, les n_e expériences sont répétées par une génération fictive des données expérimentales.
- Un bruit de mesure est ajouté à ces données fictives. Cette erreur expérimentale doit être la plus représentative possible des erreurs de mesure réelles.
- Ces données fictives sont utilisées pour estimer une seconde fois la valeur des paramètres θ^*_2 .
- Ce processus est répété un très grand nombre de fois pour avoir une population de θ^*_i .
- La variance de cette population est calculée.

Cette méthode nécessite de mettre en place un très nombre grand de calculs et de simulations et de disposer d'une distribution connue et précise du bruit de mesure. Des dérivés de la méthode de Monte-Carlo existent aussi. Les plus répandues sont les méthodes du *Bootstrap* et du *Jackknife* (DiCiccio and Romano, 1988; Efron, 1982, 1981), mais elle ne seront pas détaillées ici.

b. Les méthodes d'estimation statistique

L'estimation statistique du niveau de confiance sur les estimés des paramètres se base sur la matrice d'information de Fisher (MIF). En effet, comme on a vu précédemment (introduction de la section

I.3.1), elle est liée à la matrice de variance-covariance des paramètres qui traduit directement la répartition des estimés autour des vraies valeurs des paramètres. Un estimateur non biaisé (tel que ceux de Gauss-Markov ou du maximum de vraisemblance) vérifie l'inégalité de Cramer-Rao (relation (33)) qui postule que la matrice d'information de Fisher est la borne inférieure de la matrice de variance-covariance. Lorsque l'estimateur est dit efficace (voir section I.3.1), la borne est même atteinte, ce que fait asymptotiquement l'estimateur du maximum de vraisemblance.

La matrice d'information de Fisher est donc une estimation approchée de la matrice de variance-covariance, moyennant les hypothèses suivantes :

- ✓ $M_F^{-1}(\theta^V)$ est assimilée à $M_F^{-1}(\theta^*)$, signifiant que c'est la valeur estimée des paramètres θ^* qui est utilisée plutôt que leur vraie valeur θ^V .
- ✓ Le bruit de mesure (i.e. la distribution des erreurs expérimentales) suit une loi normale. L'équation (51) est généralement utilisée même si cette hypothèse est fausse (distribution homogène de l'erreur par exemple)
- ✓ On considèrera que $V_\theta = M_F^{-1}(\theta^V)$. Cette égalité n'est qu'asymptotiquement vraie, puisque M_F^{-1} n'est en réalité que la borne inférieure de V_θ (elle ne peut être exacte avec un nombre fini de mesures).

L'équation (51) permet finalement de calculer la matrice d'information de Fisher. La notation ξ désignant l'ensemble des conditions expérimentales d'une expérience (concentrations initiale, température, temps de prélèvement par exemple) sera très utilisée par la suite.

$$M_F(\xi, \theta) = \sum_l^{n_e} \sum_k^{n_{ech}} \left(\frac{\partial y_m(\xi_{l,k}, \theta)}{\partial \theta} \Big|_{\theta^*} \right)^T \cdot \Sigma^{-1} \cdot \left(\frac{\partial y_m(\xi_{l,k}, \theta)}{\partial \theta} \Big|_{\theta^*} \right) \quad (51)$$

Où Σ est la matrice de variance des erreurs de mesure, n_e le nombre d'expériences et n_{ech} le nombre de points de mesure d'une expérience

c. Approximation par le Hessien du critère d'estimation

Pour le cas particulier d'un estimateur du maximum de vraisemblance et d'une distribution normale, la matrice de variance-covariance peut être approximée par l'inverse du Hessien du critère en θ^* . Encore une fois, le calcul numérique du Hessien par certains algorithmes d'optimisation en facilite l'obtention.

I.3.4 Méthodes d'évaluation de la validité d'un modèle

Après optimisation du critère d'estimation pour la recherche des paramètres, le minimum du critère obtenu est appelé le résidu et noté J^* (équation (52)). Ce résidu est le meilleur indicateur de la validité ou non d'un modèle. En effet, s'il n'y a pas de biais entre le modèle et les données expérimentales, le résidu n'a pour origine que les erreurs expérimentales. Ainsi, si la loi de distribution de ces erreurs est connue, alors le résidu est lui aussi lié à cette loi de distribution. Un test statistique, dont la nature dépendra de la loi de distribution, peut donc être réalisé pour vérifier les propriétés du résidu (De Brauwere et al., 2005). Deux hypothèses sont nécessaires pour effectuer ces tests : la première sur la distribution des erreurs, comme il vient d'être évoqué précédemment, la seconde suppose que les expériences ne sont pas soumises à des erreurs systématiques (erreur demeurant constante ou variant de manière prévisible, que l'on oppose aux erreurs aléatoires).

$$J^* = \min_{\theta} J(\theta) \quad (52)$$

Dans le cas particulier du résidu des moindres carrés et/ou de Gauss-Markov et de l'hypothèse d'une distribution normale centrée des erreurs de mesure (hypothèses les plus répandues), le résidu de Gauss-Markov est alors un échantillon de la loi de distribution du χ^2 à $(n_y n_{ech} - n_p)$ degrés de liberté (Buzzi-Ferraris and Forzati, 1990; De Brauwere et al., 2005; Dumez et al., 1977; Franceschini and Macchietto, 2008), où n_p est le nombre de paramètres du modèle, n_y le nombre de réponses expérimentales et n_{ech} le nombre de points de mesure d'une expérience.

Si les hypothèses sont validées, un écart significatif du résidu par rapport la valeur associée du $\chi^2_{n_m - n_p}$ signifie qu'il y a finalement un biais entre le modèle et les données expérimentales.

Le test du χ^2 ne s'utilise que si la loi de distribution des erreurs expérimentales est quantifiée au préalable. Dans le cas contraire, d'autres tests statistiques peuvent être utilisés (Franceschini and Macchietto, 2008), ces tests nécessitent de répéter certaines expériences. Une variance approchée s^2 de la variance réelle σ^2 doit alors être calculée en utilisant la relation (53). De là, le rapport du résidu des moindres carrés sur s^2 peut être comparé à la loi de distribution de Fisher, avec $(n_y n_{ech} - n_p - n_r)$ et $(n_r - 1)$ degrés de liberté (avec n_r le nombre de répétitions). De même que pour le test du χ^2 , si la loi de Fisher n'est pas suivie, cela signifie que le modèle est biaisé. Les tests de Fisher et du χ^2 sont décrits par les relations (54) et (55).

$$s_i^2(t_j) = \left(\sum_r^{n_r} [y_{i,r}(t_{j,r}) - \overline{y_i(t_j)}]^2 \right) / (n_r - 1), \quad i = 1 \dots n_y, \quad j = 1 \dots n_{ech} \quad (53)$$

Où s_i^2 désigne la variance approchée de la i -ème réponse expérimentale y_i , prise à l'instant t_j , et $\overline{y_i}$ la valeur moyenne de la réponse y_i répétée n_r fois à l'instant t_j .

$$J_{Gauss-Markov}^* \leq \chi_{n_y n_{ech} - n_p}^2 \quad (54)$$

$$\frac{J_{moindres\ carrés}^*}{S^2} \leq F_{n_m - n_p - n_r}^{n_r - 1} \quad (55)$$

En utilisant les résidus des critères « AIC » ou « FPE » (voir section I.3.1.3), un certain poids peut être donné à la complexité des modèles dans l'évaluation de la validité d'un modèle. Ainsi, à même adéquation de deux modèles aux données expérimentales, le modèle le plus simple pourrait être considéré le plus pertinent car plus simple

I.4 Conclusion sur la construction d'un modèle

En résumé, les étapes fondamentales à la construction d'un modèle sont :

- La réalisation d'expériences permettant :
 - La définition du système étudié et de ses frontières ;
 - La définition du ou des modèles qui vont le représenter.
- La vérification des propriétés structurelles du/des modèles ;
- Le choix d'un estimateur et l'estimation des paramètres du/des modèles, à partir des expériences réalisées ;
- L'analyse de cette estimation.

Il faut garder à l'esprit que toutes ces étapes sont importantes, et qu'il peut donc être hasardeux de construire un modèle sans toutes les considérer.

Ce n'est que dans un deuxième temps que la planification expérimentale entre en jeu dans la mesure où il s'avère généralement que le processus de modélisation n'est pas linéaire mais plutôt itératif (Cf Figure 3). De nouvelles expériences sont souvent nécessaires, parce la quantité ou la qualité des expériences proposées n'est pas suffisante pour atteindre l'objectif du modélisateur (déterminer avec précision quel est le bon modèle et quelle est la valeur de ses paramètres). La Partie II : de ce chapitre s'attachera à décrire et à proposer les méthodologies permettant de planifier les expériences optimales pour répondre à l'objectif du modélisateur.

Avant cela, il a été choisi de réaliser un focus sur les modèles stœchio-cinétiques, et en particulier sur des rappels de cinétique homogène.

I.5 Quelques rappels de cinétique homogène

La future application de la méthodologie précédemment décrite à des problématiques de cinétique réactionnelle en phase homogène nécessite un rappel des notions élémentaires de cinétique homogène. Tel est l'objectif de cette dernière section.

La cinétique est un domaine de la chimie étudié depuis très longtemps (Vant'Hoff, 1884 ; Arrhenius 1887), dont l'objectif est d'étudier les vitesses des réactions chimiques thermodynamiquement possibles. Seront présentés ici les principales lois de cinétique chimique permettant de modéliser les réactions en milieu homogène, les seules considérées dans ces travaux, et l'influence de divers paramètres expérimentaux sur la vitesse des réactions chimiques. Pour une approche plus approfondie, des ouvrages complets comme Connors (1990), Côme (1995a, 1995b), Logan (1998) et Soustelle (2011) doivent être privilégiés.

I.5.1 Stœchiométrie

Le premier élément primordial en cinétique est la définition de la stœchiométrie du système réactionnel. Il s'agit de déterminer dans quelles proportions chaque constituant du système participe aux réactions chimiques, en tant que réactif, produit, ou espèce non réactive. Ce système est généralement composé de plusieurs réactions chimiques et conduit à l'expression de la stœchiométrie sous la forme d'une matrice :

$$M_s = \{v_{i,j}\} \quad (56)$$

Où $v_{i,j}$ désigne le coefficient stœchiométrique d'une espèce i pour la réaction j . La convention note un coefficient $v_{i,j}$ négatif pour un réactif, positif pour un produit, et nul pour une espèce non réactive.

Définir la stœchiométrie permet de formaliser le bilan matière, il traduit soit le mécanisme chimique réel, soit une vision macroscopique simplifiée de la transformation, rendant compte de l'évolution probable du système. La recherche de la stœchiométrie des systèmes, peut se faire indépendamment de la cinétique, le lecteur pourra par exemple se référer à Cabassud et al. (2004).

1.5.2 Réactions élémentaires et lois de vitesse

Le concept de réactions élémentaires est à la base de l'écriture des lois de vitesse. On définit une réaction élémentaire comme une réaction dans laquelle le bilan matière macroscopique traduit exactement le comportement des entités chimiques à l'échelle microscopique.

La première caractéristique d'une réaction élémentaire est le nombre d'entités (molécules, ions, radicaux) impliquées dans sa réalisation, nommé la molécularité. Par exemple, on parlera de réaction bimoléculaire lorsque le choc réactif se fera entre deux entités. On considère généralement que la molécularité peut valoir 1, 2 ou 3.

Le choc réactif se définit comme la collision entre les entités avec une énergie cinétique suffisamment élevée pour enclencher la transformation chimique entre ces entités. Le choc est dit élastique dans le cas contraire.

La seconde caractéristique des réactions élémentaires est que la probabilité de choc réactif de μ_i entités A_i est proportionnel à $[A_i]^{\mu_i}$, où $[A_i]$ désigne la concentration volumique en entités A_i . Ainsi la vitesse de réaction, c'est-à-dire le nombre de chocs réactifs par unité de temps et de volume, notée r , est définie suivant l'équation (57). Le paramètre κ dépend de facteurs expérimentaux (température, catalyseur, etc.) ou intrinsèques à la réaction (nature des entités, efficacité des chocs, etc.).

$$r = \kappa \times \prod_i [A_i]^{\mu_i} \quad (57)$$

Par la suite, les réactions plus complexes sont définies comme un ensemble de réactions élémentaires formant un mécanisme réactionnel global. Dans la majorité des cas, le mécanisme complet est très difficile voire pratiquement impossible à identifier. Dans ces conditions, les données macroscopiques disponibles peuvent être utilisées pour déterminer des lois de vitesse simplifiées.

En conséquence, la loi de vitesse de la réaction « globale » est écrite sous la forme de l'équation (58), c'est-à-dire comme le produit d'une fonction dépendant des facteurs d'activation φ de la réaction (température, catalyseur, ...) et d'une fonction dépendant des concentrations des entités mises en jeu. On remarquera qu'elle a la même forme que l'équation (57).

$$r = k(\varphi) \times f([A_i]) \quad (58)$$

Où r désigne ici la vitesse de réaction chimique. Sa nature exacte dépend de la forme donnée aux deux fonctions k et f , elle peut ainsi s'exprimer en s^{-1} , $L.mol^{-1}.s^{-1}$, $Pa.s^{-1}$, en $mol.g_{cata}^{-1}.s^{-1}$, etc.

I.5.3 Loi de Vant'Hoff

Vant'Hoff a proposé dans ses travaux d'écrire les vitesses sous la forme d'un monôme de concentrations, suivant la relation (59) :

$$r = k(T) \times \prod_i [C_i]^{n_i} \quad (59)$$

Où $[C_i]$ désigne la concentration des espèces impliquées dans la réaction, n_i les ordres partiels de réaction, l'ordre global de la réaction étant égal à leur somme. k est appelée constante cinétique ou constante de vitesse (bien que ce soit un paramètre de la loi de vitesse), dépendante de la température.

La similarité entre les relations (57) et (59) est évidente. Si l'on suppose que les réactions étudiées sont des réactions élémentaires, ses composants C_i sont alors les entités élémentaires A_i , et les ordres partiels de réaction correspondent alors aux molécularités μ_i pour les réactifs, et sont nuls pour les autres espèces. Pour les réactions complexes, cette analogie provient du fait qu'il arrive fréquemment que le mécanisme réactionnel implique des étapes élémentaires limitantes qui vont conditionner la vitesse globale du processus

Lors d'une étude cinétique, il est classiquement supposé en première approche que la matrice stœchiométrique (Equation 56) décrit suffisamment les mécanismes pour que les ordres partiels soit définis comme les molécularités des réactifs proposés par la matrice, c'est-à-dire que la stœchiométrie utilisée décrit des mécanismes élémentaires. On retrouve ainsi l'écriture la plus couramment utilisée pour décrire une loi de vitesse. Par la suite, des ordres de réaction différents peuvent être proposés si l'hypothèse n'est pas validée.

Même si un certain nombre de réactions chimiques n'obéissent pas à ce type de lois, cela est souvent suffisant pour décrire un système chimique homogène.

I.5.4 Loi d'Arrhenius (1889)

La loi d'Arrhenius modélise la dépendance de la constante de vitesse k par rapport à la température du milieu réactionnel. En effet, il apparait que la température est souvent le facteur d'activation prépondérant pour beaucoup de systèmes. La relation définie par Arrhenius est la suivante :

$$k(T) = k^0 \times \exp(-E_a/RT) \quad (60)$$

Où k^0 est appelé facteur pré-exponentiel ou facteur de fréquence, et E_a l'énergie d'activation. La relation est empirique à la base, cependant il s'est avéré a posteriori qu'elle était compatible avec la

théorie des collisions. Ainsi l'énergie d'activation représente l'énergie cinétique minimale que doivent acquérir les réactifs pour que leur choc soit efficace (pour entraîner la réaction). C'est une grandeur positive, de l'ordre de quelques dizaines de kJ.mol^{-1} . Le facteur de fréquence modélise, quant à lui, la fréquence des collisions et les effets stériques.

A l'heure actuelle, peu de réactions chimiques ne suivent pas cette loi. C'est le cas particulier des réactions enzymatiques, des réactions explosives, des réactions ayant d'autres modes d'activation (photochimie, électrochimie, micro-ondes). Enfin, il existe tout de même d'autres écritures modélisant l'activation thermique. Les théories des collisions et du complexe activé en proposent, il s'avère cependant que pour des énergies d'activation non singulières, les différences sont faibles entre les modèles, et la loi d'Arrhenius reste valide (Connors, 1990).

Partie II : Méthodes de stratégie expérimentale

II.1 Introduction

Les plans d'expérience ont été initialement développés pour les sciences agronomiques au cours des années 1930. C'est notamment Ronald Fisher, un des pionniers, qui va mettre en avant le rôle des statistiques dans ce domaine (Fisher, 1971). Cependant, la planification que l'on dira « classique », n'apporte une information optimale que lorsque les modèles ont une structure simple, linéaire ou quadratique.

Pour des modèles plus complexes, tels que les modèles stœchio-cinétiques ou globalement les modèles non linéaires, il faut attendre les années 1950 pour voir apparaître une théorie plus générale de la planification d'expériences. A partir de là, diverses formes de planification ont été développées, selon l'objectif de l'expérimentateur : trouver des expériences optimales pour estimer les paramètres d'un modèle, ou trouver les expériences optimales pour discriminer plusieurs modèles potentiels.

Box (1959, 2009) et Fedorov (1972) sont les premiers auteurs à s'intéresser à la planification pour l'estimation de paramètres dans le cadre de modèles non-linéaires. Concernant la planification pour la discrimination de modèles, Box and Hill (1967) et Hunter and Reiner (1965) sont les pionniers.

La généralisation des méthodes expérimentales aux modèles non-linéaires modifie sensiblement la manière d'aborder la planification des expériences. Là où les systèmes linéaires permettent à la théorie de la planification de se baser sur des calculs analytiques matriciels, les modèles non-linéaires vont demander une stratégie plus complexe. D'une part, la planification expérimentale s'effectuera par une étape d'optimisation (le modèle ne pouvait s'écrire sous la forme d'une matrice inversible) et d'autre part, la procédure devra s'effectuer préférentiellement de manière séquentielle, en alternant étape de planification, étape expérimentale et étape d'identification des paramètres, afin de tenir compte de la valeur peu fiable des paramètres de modèles non linéaires, quand peu d'expériences sont considérées.

Pour désigner la seconde génération de planification d'expériences, appliquée aux modèles non-linéaires, les termes « *optimal design* » et « *model-based design* » sont souvent utilisés dans la littérature, que nous traduirons par « planification optimale » dans ce manuscrit.

La partie II de ce chapitre a pour objectif de répertorier et d'analyser les principales familles de planification optimale développées. Cependant, comme la planification pour la discrimination de modèles est le sujet central de ces travaux, la planification optimale pour l'estimation des paramètres ne sera abordée que très succinctement, notamment dans la mesure où de précédents travaux de doctorat à l'INP-Toulouse ont largement présenté ces méthodes de planification (Issanchou, 2002 ; Sedrati, 1999).

II.2 Planification expérimentale optimale

II.2.1 Principe

La planification expérimentale optimale est, comme son nom l'indique, un processus d'optimisation. Les connaissances déjà acquises sur les modèles stœchio-cinétiques (à travers les précédentes expériences), sont utilisées par l'intermédiaire du calcul d'un critère d'optimisation proposé pour répondre à la problématique posée par l'expérimentateur : rechercher une nouvelle expérience pour l'estimation plus précise des paramètres d'un modèle, ou pour la discrimination de différents modèles. Les critères développés pour l'estimation des paramètres seront brièvement décrits dans la section II.2.2. La dernière section de cette partie (II.3) sera spécifiquement consacrée aux critères développés pour la discrimination de modèles.

Pour l'ensemble des critères, la notation ξ sera utilisée pour désigner un vecteur contenant l'ensemble des conditions expérimentales à optimiser (concentrations initiale, température, temps de prélèvement, etc.). Le problème de planification, formalisé par la relation (61) reviendra donc à chercher un protocole expérimental ξ^* qui maximise le critère J choisi.

$$\xi^* = \arg \left(\max_{\xi} J(\xi) \right) \quad (61)$$

II.2.2 Planification optimale pour l'estimation des paramètres

La planification d'expériences pour l'estimation des paramètres repose sur le développement de critères qui sont des grandeurs scalaires issues de la matrice d'information de Fisher (relation (51)). Cette matrice est liée à la matrice de variance-covariance des paramètres qui traduit directement la répartition des estimés autour des vraies valeurs des paramètres. Nous rappelons que pour un estimateur non biaisé (critères de maximum de vraisemblance, de Gauss-Markov, etc.) la matrice d'information de Fisher est définie dans l'inégalité de Cramer Rao comme étant la borne inférieure de la matrice de variance-covariance (équation 33), borne qui est atteinte pour un estimateur

efficace (voir les sous-sections I.3.1 et I.3.3.2b). L'inégalité matricielle définie ici, de la forme $A \geq B$ signifie que la matrice $A - B$ est semi-définie positive.

La définition de la matrice d'information de Fisher est donnée par l'équation (63) :

$$\text{Inégalité de Cramer Rao : } V_{\theta}(\theta^*) \geq M_F^{-1}(\theta^V) \quad (62)$$

$$M_F(\xi, \theta) = \sum_l^{n_e} \sum_k^{n_{ech}} \left(\frac{\partial y_m(\xi_{l,k}, \theta)}{\partial \theta} \Big|_{\theta^*} \right)^T \cdot \Sigma^{-1} \cdot \left(\frac{\partial y_m(\xi_{l,k}, \theta)}{\partial \theta} \Big|_{\theta^*} \right) \quad (63)$$

Les hypothèses nécessaires au calcul M_F et à l'affirmation de l'inégalité de Cramer-Rao sont les suivantes:

- ✓ $M_F^{-1}(\theta^V)$ est assimilée à $M_F^{-1}(\theta^*)$, signifiant que c'est la valeur estimée des paramètres θ^* qui est utilisée plutôt que leur vraie valeur θ^V .
- ✓ Le bruit de mesure (i.e. la distribution des erreurs expérimentales) suit une loi normale. L'équation (51) est généralement utilisée même si cette hypothèse est fausse (distribution homogène de l'erreur par exemple)
- ✓ On considèrera que $V_{\theta} = M_F^{-1}(\theta^V)$. Cette égalité n'est qu'asymptotiquement vraie, puisque M_F^{-1} n'est en réalité que la borne inférieure de V_{θ} (elle ne peut être exacte avec un nombre fini de mesures).

L'optimisation de grandeurs scalaires liées à cette matrice telles que le déterminant, la trace ou encore les valeurs propres, permettra ainsi de trouver des expériences qui vont réduire au maximum la variance sur les estimés des paramètres et leur covariance. A chaque grandeur est associé un critère : D-optimale (« *determinant* »), A-optimale (« *average* ») et E-optimale (« *eigen values* »).

La D-optimalité est le critère le plus courant. Le déterminant de la matrice de Fisher est maximisé (ou son inverse est minimisée). La planification D-optimale consiste donc à rechercher les conditions expérimentales qui réduisent la moyenne géométrique des variances, c'est-à-dire le volume de la région de confiance sur les paramètres.

La A-optimalité a pour critère la trace de l'inverse de la matrice de Fisher. Sa minimisation revient à réduire la moyenne arithmétique des variances sur les paramètres. Son calcul est plus coûteux car nécessite obligatoirement l'inversion de la matrice d'information de Fisher.

La E-optimalité utilise les valeurs propres de la matrice d'information de Fisher ou de son inverse. Le critère est défini comme la valeur propre minimale de la matrice d'information de Fisher s'il est maximisé, ou comme la plus grande valeur propre de l'inverse de la matrice s'il est minimisé. Son

calcul est aussi plus coûteux en temps car nécessite le calcul de valeurs propres. La E-optimalité permet de réduire la variance la plus importante, elle a donc tendance à homogénéiser les variances des différents paramètres.

La D-optimalité est la méthode la plus utilisée. En plus d'être plus simple à calculer (la matrice de Fisher n'est pas toujours facile à inverser car souvent singulière), elle est invariante par toute re-paramétrisation.

II.2.3 Vers la planification optimale pour la discrimination de modèles

Jusqu'à présent la planification expérimentale optimale a été effectuée pour améliorer la précision sur l'estimation des paramètres d'un modèle seul, bien établi. Or, dans de nombreux cas de modélisation, le choix du modèle est loin d'être anodin.

En cinétique chimique en particulier, la complexité des mécanismes amène à faire de nombreuses hypothèses (stœchiométrie, ordres de réaction, mécanismes élémentaires,...). La confrontation de différentes hypothèses peut mener à la proposition de plusieurs modèles. Le travail expérimental est alors nécessaire à la confirmation ou à l'invalidation de ces hypothèses, à travers la discrimination des modèles associés.

Un premier travail de sélection et de détermination du meilleur modèle possible est alors inévitable. Ainsi des stratégies de planification expérimentale optimale ont été développées pour la discrimination de modèles, en parallèle des stratégies pour l'identification paramétrique. Elles font l'objet de la section II.3.

II.3 Planification expérimentale optimale pour la discrimination de modèles

Les critères de planification expérimentale pour la discrimination de modèles ont été classifiés en deux familles : les critères de divergence et les critères « entropiques ». Même si certains travaux voient converger ces deux familles (Schwaab et al., 2006), elles se basent sur des principes initialement différents. Box and Hill (1967) sont les premiers auteurs qui ont proposé des critères basés sur le principe d'entropie et Hunter and Reiner (1965) les critères basés sur le principe de divergence. Par la suite, des années 1970 aux années 2000, de nombreux travaux ont développé des versions modifiées, alternatives ou améliorées, de ces critères.

Le principe initial de ces critères est simple : il s'agit de trouver, pour la nouvelle expérience, les conditions expérimentales qui assurent que les réponses des modèles en compétition soient les plus distinctes.

II.3.1 Critères de planification basés sur la divergence

Ces critères sont présentés ici par ordre chronologique, depuis le premier critère de Hunter et Reiner, jusqu'aux dernières versions modifiées, proposées indépendamment par Schwaab et al. (2008) et Donckels et al. (2009).

II.3.1.1 Critère de Hunter and Reiner (1965)

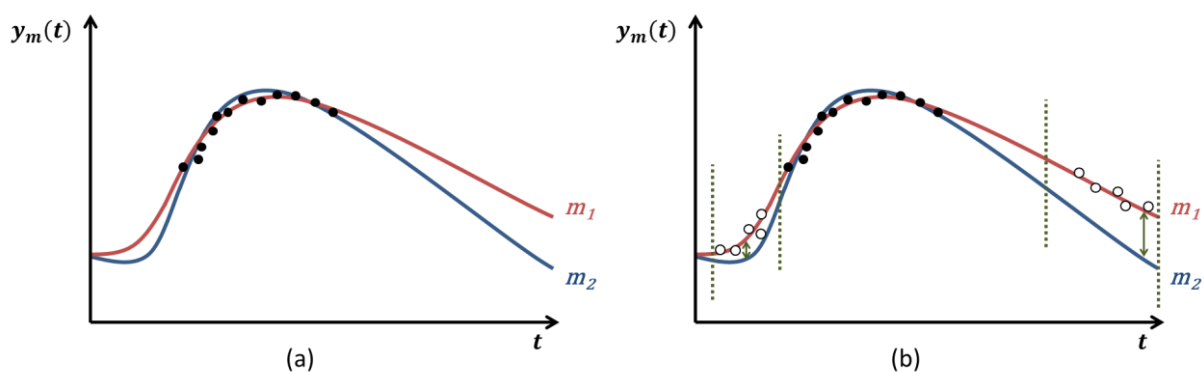


Figure 5 – Critère de Hunter and Reiner (1965). (a) Représentation de la réponse de deux modèles (courbes) estimés à partir d'une réponse expérimentale (points noirs). (b) Recherche de nouveaux points expérimentaux (points blanc)

Ce premier critère développé fonctionne sur le principe illustré sur la Figure 5.

La Figure 5a montre des points expérimentaux et la réponse de deux modèles, m_1 et m_2 , en compétition dont les paramètres ont été estimés et la réponse ajoutée au graphique. On observe bien sur ce graphe que les valeurs expérimentales existantes ne permettent pas de discriminer les modèles. De plus, il apparaît clairement que le meilleur moyen de déterminer le bon modèle est d'avoir de nouveaux points expérimentaux là où la différence de réponse entre les deux modèles est la plus importante : les temps courts et les temps long dans cette exemple. Cela est illustré dans la Figure 5b où les nouveaux points expérimentaux (en blanc) aux temps longs invalident clairement le modèle m_2 .

Ce premier critère, appelé critère de Hunter et Reiner et noté J_{HR} est donné par l'équation (64)

$$J_{HR}(\xi) = \sum_k^{n_{ech}} (y_{m1}(\xi_k, \theta_1^*) - y_{m2}(\xi_k, \theta_2^*))^T (y_{m1}(\xi_k, \theta_1^*) - y_{m2}(\xi_k, \theta_2^*)) \quad (64)$$

Où θ_i^* désigne les estimés des paramètres du modèle i , ξ un protocole expérimental. Chaque valeur de la réponse du modèle m_1 , pour des conditions expérimentales données et un temps de prélèvement donné, est comparée à son équivalent du modèle m_2 .

Le terme ξ reste ici général : il peut s'agir des concentrations initiales en réactifs, de température d'entrée/initiale, de la température du fluide caloporteur assurant la chauffe du système, du choix des temps de prise d'échantillons, etc.

II.3.1.2 Critère modifié de Hunter and Reiner (1965)

Le principe du critère modifié de Hunter and Reiner (1965) est illustré par la Figure 6.

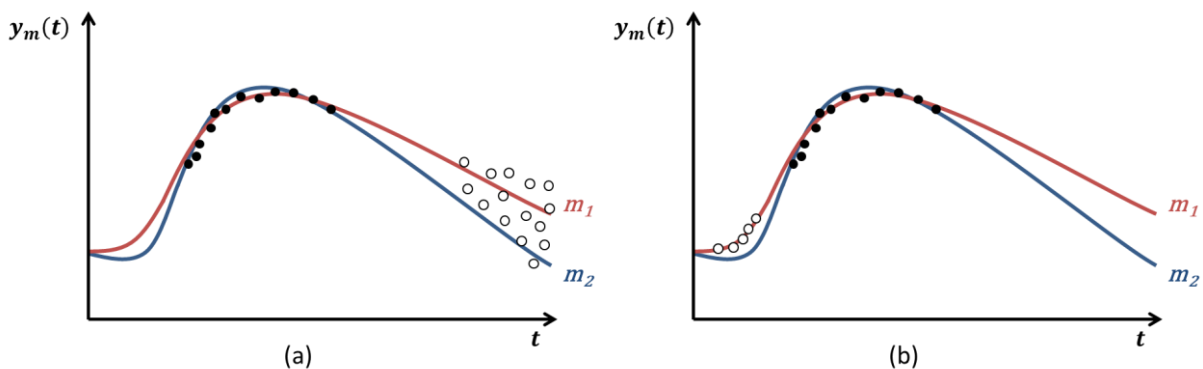


Figure 6 – Critère modifié de Hunter and Reiner (1965) : représentation de la réponse de deux modèles (courbes) estimés à partir d'une réponse expérimentale (points noirs). Recherche de nouveaux points expérimentaux (points blanc)

La Figure 6a montre de nouveaux points expérimentaux dont la précision de mesure est très faible (points très dispersés). Ceci illustre le fait qu'il ne suffit pas que les modèles aient une réponse très différente pour être discernés ; il faut aussi s'assurer que les nouvelles mesures expérimentales soient suffisamment précises pour permettre la discrimination. Ainsi de nouvelles mesures telles que celles indiquées sur la Figure 6b (points blancs) permettent de conclure sur le choix du modèle, contrairement aux mesures du graphe 6a.

Le critère modifié de Hunter et Reiner (J_{HRm}) prend en compte la précision sur les mesures en incluant la matrice de variance-covariance Σ_{exp} des mesures dans le critère. Il est défini selon :

$$J_{HRM}(\xi) = \sum_k^{n_{ech}} (y_{m1}(\xi_k, \theta_1^*) - y_{m2}(\xi_k, \theta_2^*))^T \cdot \Sigma_{exp} \cdot (y_{m1}(\xi_k, \theta_1^*) - y_{m2}(\xi_k, \theta_2^*)) \quad (65)$$

II.3.1.3 Critère de Atkinson and Fedorov (1975)

Le critère d'Atkinson et Fedorov se base sur l'hypothèse qu'un modèle, sur les deux modèles en compétition, est le vrai modèle. De là, le modèle « vrai » est utilisé pour simuler la prochaine expérience, et les paramètres du second modèle sont ré-estimés à partir des données simulées, en utilisant un critère des moindres carrés. Cette prochaine expérience devra conduire à un résidu le plus élevé possible pour discriminer le modèle. Le problème établi pour trouver l'expérience optimale est donc une optimisation « *minmax* » du critère des moindres carrés, puisque le critère à maximiser en fonction des variables expérimentales, défini dans l'équation (66), est un minimum en fonction des paramètres du modèle supposé faux. Le formalisme des conditions expérimentales optimales ξ^* illustre bien le caractère minmax du processus.

$$J_{AF} = \min_{\theta_2} \left(\sum_k^{n_{ech}} (y_{m1}(\xi_k, \theta_1^*) - y_{m2}(\xi_k, \theta_2))^T (y_{m1}(\xi_k, \theta_1^*) - y_{m2}(\xi_k, \theta_2)) \right) \quad (66)$$

$$\xi^* = \arg \left(\max_{\xi} J_{AF} \right) \quad (67)$$

Le principe de ce critère est donc de trouver les expériences prouvant que le second modèle est faux. Considérer a priori qu'un modèle est vrai, et l'autre faux, est le principal défaut de cette méthode. Pour pallier ce défaut, les auteurs proposent une approche à deux scénarii: un dans lequel le premier modèle est le vrai, un second dans lequel le second modèle est le vrai. Il y a donc deux critères J_{AF}^1 et J_{AF}^2 pour chaque hypothèse. Le critère de plus petite valeur est alors sélectionné. Les relations (68) à (70) formalisent le critère.

$$J'_{AF} = \min \left(J_{AF}^1(\xi), J_{AF}^2(\xi) \right) \quad (68)$$

$$J_{AF}^1(\xi) = \min_{\theta_1} \left(\sum_k^{n_{ech}} (y_{m1}(\xi_k, \theta_1) - y_{m2}(\xi_k, \theta_2^*))^T (y_{m1}(\xi_k, \theta_1) - y_{m2}(\xi_k, \theta_2^*)) \right) \quad (69)$$

$$J_{AF}^2(\xi) = \min_{\theta_2} \left(\sum_k^{n_{ech}} (y_{m1}(\xi_k, \theta_1^*) - y_{m2}(\xi_k, \theta_2))^T (y_{m1}(\xi_k, \theta_1^*) - y_{m2}(\xi_k, \theta_2)) \right) \quad (70)$$

II.3.1.4 Critère de Buzzi-Ferraris and Forzati (1983)

Le principe du critère de Buzzi-Ferraris and Forzati (1983) est illustré par la Figure 7.

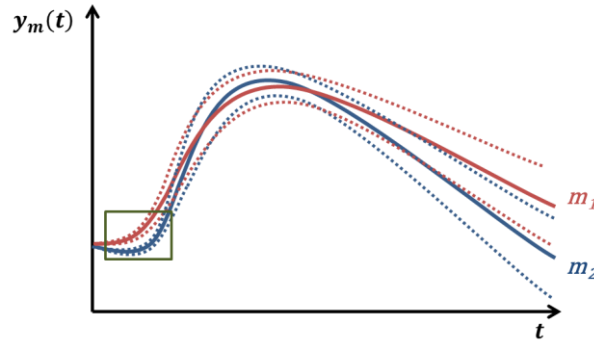


Figure 7 – Critère de Buzzi-Ferraris and Forzati (1983) : représentation de la réponse de deux modèles (courbes pleines) estimés à partir d’une réponse expérimentale. Ajout des incertitudes sur la réponse des modèles (courbes discontinues)

Le critère de Buzzi-Ferraris and Forzati (1983) prend en compte un paramètre supplémentaire. En effet, il est certes important de considérer l’incertitude sur les mesures, mais les paramètres des modèles sont estimés avec une certaine incertitude, incertitude qui se transmet dans la réponse calculée par le modèle. Le terme d’incertitude sur la prédiction des modèles est généralement quantifiée par une matrice notée Ω et calculée à partir de la relation (73). Si des points expérimentaux sont fournis dans une région où l’incertitude sur les modèles est grande (comme dans la deuxième moitié du graphe de la Figure 7), le manque de précision ne permet pas de conclure sur la validité des modèles. Ou pire, si l’incertitude n’est pas quantifiée, un mauvais modèle peut être sélectionné car il semblera correspondre aux données expérimentales.

Le critère de Buzzi-Ferraris est défini par l’équation (71) et nécessite le calcul de la matrice d’incertitude sur la différence de prédiction entre les modèles m_1 et m_2 , notée ψ (72), de la matrice d’incertitude de prédiction de chaque modèle, notée Ω_{mi} (73) et de la matrice d’information de Fisher, M_F , de chaque modèle (74).

$$J_{BF}(\xi) = \sum (y_{m1} - y_{m2})^T \cdot \psi^{-1} \cdot (y_{m1} - y_{m2}) \quad (71)$$

$$\psi = 2 \times \Sigma_{exp} + \Omega_{m1} + \Omega_{m2} \quad (72)$$

$$\Omega_{mi} = \sum \left(\frac{\partial y_{mi}}{\partial \theta} \Big|_{\theta^*} \right) V_{\theta} \left(\frac{\partial y_{mi}}{\partial \theta} \Big|_{\theta^*} \right)^T \quad (73)$$

$$V_{\theta}^{-1} \approx M_F \approx \sum \left(\frac{\partial y_{mi}}{\partial \theta} \Big|_{\theta^*} \right)^T \cdot \Sigma_{exp}^{-1} \cdot \left(\frac{\partial y_{mi}}{\partial \theta} \Big|_{\theta^*} \right) \quad (74)$$

La dépendance en ξ et θ^* est toujours vraie mais n’est pas explicitée ci-dessous pour un souci de clarté des expressions.

II.3.1.5 Critère d'anticipation (2008, 2009)

Les critères dits « d'anticipation » ont été développés par Buzzi-Ferraris and Forzati (1990) puis repris par Schwaab et al. (2008b) et Donckels et al. (2009). En fait, il s'agit du critère de Buzzi-Ferraris, décrit précédemment, auquel est ajoutée à la procédure de planification une étape supplémentaire d'« estimation » des résultats que va fournir la future expérience. Concrètement, le critère classique utilise la matrice de variance-covariance qui nécessite le calcul de la matrice d'information de Fisher $M_F^{(n)}$ (voir les équations (71) à (74)), matrice dépendant du modèle et des estimés des paramètres après les n expériences déjà effectuées. Dans le cas du critère anticipé, un nouveau terme $M_F^{(n+1)}$, associé à la future expérience (n+1) est ajouté suivant la relation (75) :

$$V_\theta^{-1} \approx M_F^{(n)} + M_F^{(n+1)} \quad (75)$$

Pour calculer le nouveau terme, une prévision des résultats de la nouvelle expérience (n+1) est faite, en utilisant le modèle et les estimés des paramètres après les n expériences précédentes et en simulant les futures réponses expérimentales avec le modèle. Ensuite cette prévision de l'expérience n+1^{ème} est utilisée pour re-estimer les paramètres et calculer la matrice de Fisher associée $M_F^{(n+1)}$.

En conclusion le critère anticipé prend en considération les effets de la nouvelle expérience planifiée sur la future précision de prédiction du modèle. Ainsi l'optimiseur ne recherche pas une zone du domaine expérimental où la précision de la prédiction *est* la meilleure, avec ce dont on dispose comme données, mais une zone où la précision de la prédiction *sera* la meilleure, avec les nouvelles données potentielles (Figure 8). C'est pour cela que le terme « anticipé » est utilisé.

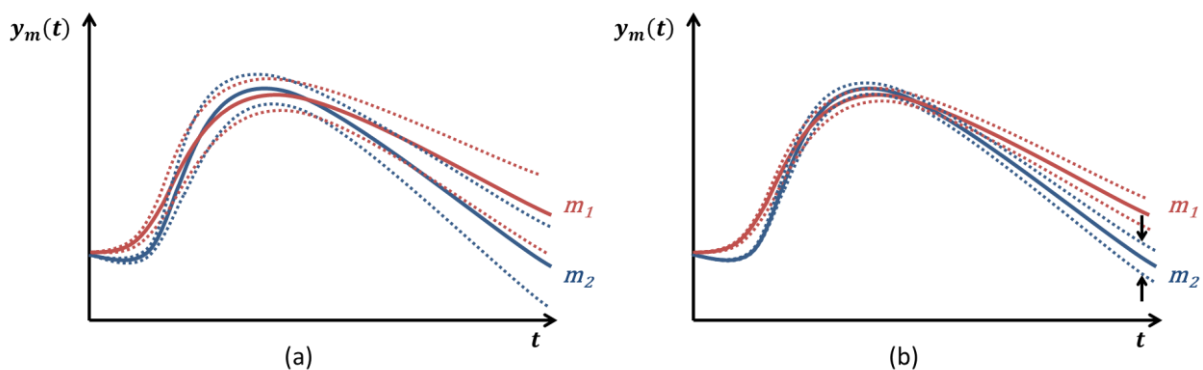


Figure 8 – Critère anticipé. (a) Représentation de la réponse de deux modèles (courbes pleines) estimés à partir d'une réponse expérimentale. Ajout des incertitudes sur la réponse des modèles (courbes discontinues). (b) Le 2nd graphe représente la réduction des incertitudes après la phase d'anticipation.

La plus-value de ce critère est que les nouvelles expériences qu'il permet de déterminer vont dans le sens de la discrimination entre modèles mais aussi dans le sens de l'amélioration de la

précision sur les paramètres. Ainsi ce critère tente de concilier les deux types de planifications expérimentales développées actuellement.

II.3.2 Critères de planification basée sur l'entropie

Le nom de cette famille de critère provient de la théorie de l'entropie, concept proposé par (Shannon, 2001, 1948) dans le contexte de la théorie statistique de l'information. Ce critère prend en compte les erreurs de mesure et les erreurs de prédiction des modèles, ce qui constitue une avancée par rapport aux critères premiers basés sur la divergence. Pour m modèles en compétition, l'entropie du système, notée S , est définie suivant la relation (76).

$$S = - \sum_i^m \pi_i \ln(\pi_i) \quad (76)$$

$$\text{avec } \sum_i^m \pi_i = 1$$

Où π_i désigne la probabilité que le modèle i soit le plus adéquat. L'entropie est maximale lorsque les probabilités de l'ensemble des modèles sont égales (donc de valeur $1/m$, m étant le nombre de modèles). L'entropie est minimale lorsque la probabilité d'un modèle est égale à 1, la probabilité des autres modèles étant alors nulle.

Au début de la procédure de planification d'expérience pour la discrimination de modèles, la probabilité de chaque modèle est choisie en fonction de la « confiance » de l'expérimentateur en chaque modèle ou fixée à la valeur $1/m$ si aucune information n'est disponible. La probabilité de ces différents modèles est ensuite recalculée après chaque nouvelle expérience. Les relations utilisées pour calculer la probabilité des modèles ont été étendues aux modèles multi-réponse par Prasad and Rao (1977), suivant les relations (77) et (78).

$$\pi_i(\xi_{1..n}, \xi_{n+1}) = \frac{\pi_i(\xi_{1..n}) \cdot p_i(\xi_{n+1})}{\sum_i^m \pi_i(\xi_{1..n}) \cdot p_i(\xi_{n+1})} \quad (77)$$

$$p_i(\xi) = \frac{|\Sigma(\xi) + \Omega_i(\xi)|^{-1/2}}{(2\pi)^{n_p/2}} \quad (78)$$

$$\times \exp\left(-\frac{1}{2}\left(y_{exp}(\xi) - y_{mi}(\xi)\right)^T \cdot \left(\Sigma(\xi) + \Omega_i(\xi)\right)^{-1} \cdot \left(y_{exp}(\xi) - y_{mi}(\xi)\right)\right)$$

Où $p_i(\xi_{n+1})$ désigne la densité de probabilité de l'expérience $n + 1$ en supposant que le modèle i est vrai.

Le critère a aussi été étendu aux modèles dynamiques (plusieurs échantillons d'une même réponse à des temps différents) par Takors et al. (1997) en substituant $p_i(\xi_{n+1})$ dans la relation (77) pour donner l'expression (79), et en supposant que les échantillons sont indépendants les uns des autres.

$$\pi_i(\xi_{1..n}, \xi_{n+1}) = \frac{\pi_i(\xi_{1..n}) \cdot \prod_k^{n_{ech}} p_{i,j}(\xi_{n+1}, t_k)}{\sum_i^m \pi_i(\xi_{1..n}) \cdot p_i(\xi_{n+1})} \quad (79)$$

L'idée est alors qu'une expérience planifiée au sens de la discrimination de modèle est une expérience qui maximise l'entropie, c'est-à-dire qui va diminuer l'incertitude sur le modèle le plus adéquat, en augmentant sa probabilité et en diminuant celle d'autres modèles. Le critère associé $J_{BH}(\xi_{n+1})$ pour rechercher la $(n+1)^e$ expérience est donné par la relation (80) pour les modèles dynamiques multi-variables.

$$\begin{aligned} J_{BH}(\xi_{n+1}) &= \sum_i^m \sum_{j=i+1}^{m-1} \sum_k^{n_{ech}} \pi_i(\xi_{1..n}) \cdot \pi_j(\xi_{1..n}) \left(\text{tr} \left[(\Sigma + \Omega_i)(\Sigma + \Omega_j)^{-1} + (\Sigma + \Omega_j)(\Sigma + \Omega_i)^{-1} - 2I_r \right] \right. \\ &\quad \left. + \left(y_{mi}(\xi_{n+1}, t_k) - y_{mj}(\xi_{n+1}, t_k) \right)^T \left((\Sigma + \Omega_i)^{-1} + (\Sigma + \Omega_j)^{-1} \right) \left(y_{mi}(\xi_{n+1}, t_k) - y_{mj}(\xi_{n+1}, t_k) \right) \right) \end{aligned} \quad (80)$$

Où tr désigne la trace d'une matrice. m indique le nombre de modèles, n_{ech} le nombre d'échantillons d'une expérience n , $\xi_{1..n}$ les protocoles expérimentaux des expériences 1 à n , ξ_{n+1} le protocole de l'expérience $n+1$, Σ et Ω_i les matrices de covariance des erreurs expérimentales et de prédiction du modèle i , respectivement, et t_k le temps de mesure d'un $k^{ème}$ échantillon d'une expérience n .

Un intérêt certain de ce type de critère est qu'il permet dans le même temps de planifier les expériences et de quantifier la validité des modèles, puisque la probabilité d'un modèle permet d'en évaluer la fiabilité.

Ce critère a eu un certain succès et a donc été utilisé pour un certain nombre de travaux (Burke et al., 1997a, 1997b, 1997c, 1995, 1994a, 1994b; Froment and Mezaki, 1970; Kamenski et al., 1990; Lacey and Dunne, 1984; Prasad and Rao, 1977; Sedrati, 1999; Takors et al., 1997; Ternbach et al., 2005). Cependant, ce critère est assez complexe à mettre en œuvre et présente même un certain nombre de défauts, mis en avant par plusieurs travaux (Atkinson, 1978; Buzzi-ferraris and Forzati, 1983; Buzzi-Ferraris and Manenti, 2009; Dumez et al., 1977; Froment and Mezaki, 1970) :

- ✓ Il y a très peu de différences entre les planifications d'expériences proposées par Box and Hill (1967) et celles de Hunter and Reiner (1965), alors que ce dernier critère est bien plus simple.

- ✓ Si les modèles proposés sont tous inadéquats, la procédure mènera tout de même à la sélection d'un modèle, avec sa probabilité égale à 1, mais ce modèle sera simplement le moins pire de tous, sans pour autant être valide.
- ✓ Similairement, si plusieurs modèles sont adéquats, la stratégie mènera arbitrairement à la sélection d'un des modèles, plutôt que de conclure que plusieurs modèles sont valides.
- ✓ Les résultats de la stratégie sont dépendants de l'ordre des expériences, ainsi certains modèles peuvent être privilégiés ou non simplement du fait de l'ordre des expériences.
- ✓ D'un point de vue numérique, la dépendance exponentielle de p_i (équation (78)) peut rendre son calcul sensible, notamment après les premières expériences car Ω_i peut être alors mal conditionnées. De même, l'inversion de $|\Sigma(\xi) + \Omega_i(\xi)|$ pourra aussi poser des problèmes de sensibilité.

II.3.3 Les stratégies d'optimisation à plus de deux modèles

L'ensemble des critères ont été décrits et définis pour la comparaison de deux modèles, mis à part le critère basé sur l'entropie. Lorsque trois modèles ou plus sont en compétition, plusieurs stratégies peuvent être développées. Pour chaque couple de modèles, le critère classique comparant les modèles deux à deux est d'abord calculé, puis un critère global est défini. Les critères globaux les plus courants sont donnés ci-dessous (Buzzi-Ferraris and Forzati, 1990; Donckels, 2009; Schwaab et al., 2006).

$$J_1 = \frac{1}{n_m} \times \sum_{i,j}^{n_m} J_{ij} \quad (81)$$

$$J_2 = \max_{i,j} (J_{i,j}) \quad (82)$$

$$J_3 = \min_{i,j} (J_{i,j}) \quad (83)$$

Ces critères recherchent soit la moyenne, soit le maximum, soit le minimum des critères de discrimination à deux modèles. Ainsi le critère « max » tend à permettre l'élimination rapide des « pires » modèles en compétition. Le critère « min » permet de départager les modèles les plus proches, et le critère « moyen » cherche une expérience, « compromis » pour discriminer au mieux l'ensemble des modèles. En termes d'efficacité, le critère « max » est préférable, car chaque modèle éliminé rapidement est un modèle de moins pris en compte pour la planification d'expérience suivante.

II.3.4 Les stratégies mixtes de planification d'expérience pour l'estimation des paramètres et la discrimination de modèles

Les planifications d'expérience pour l'estimation des paramètres et pour la discrimination de modèle ont été initialement développées en parallèle, et donc ont été présentées séparément (sections II.2.2 et II.3). En effet, les objectifs étant très différents, il semble évident, au premier abord, que les outils numériques développés soient différents.

En réalité, les deux objectifs de sélection de modèles et d'estimation précise des paramètres sont intimement liés. En effet, l'identification de paramètres est toujours nécessaire pour la discrimination de modèles, et à l'inverse, la méthode de planification pour la précision de l'estimation des paramètres d'un modèle, nécessite de savoir quel modèle utilisé. Le besoin de concilier les deux méthodologies de planification expérimentale est donc apparu rapidement (Hill et al., 1968). La proposition du critère d'anticipation (Donckels et al., 2009; Schwaab et al., 2008b) pour la discrimination illustre par exemple la recherche de critères mixtes. D'autres stratégies ont aussi été développées.

II.3.4.1 Planification alternée

La première stratégie consiste à appliquer successivement les méthodes de planification. Une méthode de discrimination de modèle est d'abord appliquée, puis, une fois le bon modèle sélectionné, une méthode pour l'estimation précise des paramètres est appliquée sur ce modèle. Ainsi le couplage entre les deux types de méthodologies reste faible, et l'ensemble des outils développés pour chacune d'elle peut être efficacement utilisé, au choix de l'expérimentateur.

Plusieurs auteurs ont utilisé cette stratégie (Atkinson et al., 1998; Froment and Mezaki, 1970; Han et al., 2016a; Takors et al., 1997). Les cas d'études développées dans nos travaux se baseront aussi sur celle-ci.

II.3.4.2 Planification par anticipation

La planification par « anticipation » développée par Schwaab et al. (2008) et Donckels et al. (2009), a déjà été abordée dans la section II.3.1, car elle reprend un critère de discrimination, celui de Buzzi-Ferraris et Forzati (1983). La différence est que le calcul de la précision de simulation des modèles se fait aussi sur les futures données expérimentales (en prédisant la valeur de ces données expérimentales grâce aux modèles). Les meilleures conditions expérimentales pour la réduction de l'incertitude sur la simulation des modèles entrent donc en compte dans le critère anticipé.

Avec la même idée, Alberton et al. (2011) ont proposé un critère anticipé, mais basé sur le calcul des critères D-optimaux cette fois-ci, pour la planification expérimentale pour l'estimation des paramètres. Le critère est donné par l'équation (84).

$$J_{Alb}(\xi_{n+1}) = \sum_{k=1}^{n_m} w_k \times \left(1 - \frac{|M_{F,k}(\xi_n + \xi_{n+1})|^{-0,5}}{|M_{F,k}(\xi_n)|^{-0,5}} \right) \quad (84)$$

Où w_k désigne un terme pondérant, ξ_n désigne les conditions expérimentales des expériences déjà réalisées, et ξ_{n+1} les conditions expérimentales de l'expérience à planifier. $|M_{F,k}(\xi_n + \xi_{n+1})|$ désigne le déterminant de la matrice d'information de Fisher du modèle k , calculée pour l'ensemble des expériences (ξ_n) vraiment réalisées et l'expérience planifiée (ξ_{n+1}), dont les données sont simulées par le modèle. $|M_F|^{-0,5}$ définit la région de confiance autour des valeurs estimés des paramètres du modèle associé à M_F .

Le calcul du critère se fait selon un algorithme bien précis décrit par Alberton et al. (2011), avec ces trois grandes étapes :

- Boucle 1 (i) : Les données expérimentales fournies par l'expérience ξ_{n+1} sont simulées pour un modèle i
 - Boucle 2 (k) : avec le jeu de données fourni par le modèle i, les paramètres de chaque modèle (sauf le modèle i) sont ré-identifiés, en utilisant les données simulées.
 - Pour les modèles devenus inadéquats : $|M_{F,k(i)}(\xi_n + \xi_{n+1})| = 0$
 - Pour les modèles adéquats, $|M_{F,k(i)}(\xi_n + \xi_{n+1})|$ est calculé. Puis sa valeur est comparée aux $|M_{F,k(j)}(\xi_n + \xi_{n+1})|$ pour $j < i$ (itérations précédentes de la boucle 1), le déterminant le plus élevé est gardé.

Ainsi, la diminution du critère est permise à la fois par la réduction de la taille des volumes des régions de confiance sur les paramètres et par l'élimination de modèles (pour lesquels on attribue une valeur nulle à $|M_{F,k}(\xi_n + \xi_{n+1})|$).

Alberton et al. (2011) ont ainsi développé un critère d'anticipation basé sur la D-optimalité, comme Schwaab et al. (2008) l'avaient fait sur le critère de Buzzi-Ferraris et Forzati (1983). Ces deux formes de critère ont montré une certaine efficacité. Cependant, Donckels et al. (2012) ont montré que l'approche de Buzzi-Ferraris restait plus conservative, c'est-à-dire que le résultat de l'application de la stratégie était toujours concluant, alors que la stratégie d'anticipation ne convergeait pas toujours

vers la sélection du meilleur modèle. De plus, les approches anticipées sont plus lourdes en calcul, en particulier celle d'Alberton et al. (2011).

II.3.4.3 Critères mixtes

Certains auteurs (Atkinson, 2008; Tommasi, 2009) ont proposé des critères de planification couplant la discrimination de modèles et l'estimation de paramètres. Appliquée à deux modèles, la forme générale du critère peut être donnée par l'équation (85).

$$J_{mix}(\xi) = J_{MD}(\xi) \times J_{PE,1}(\xi) \times J_{PE,2}(\xi) \quad (85)$$

Le critère est simplement défini comme le produit du (ou des) critère(s) pour la discrimination des modèles (J_{MD}), et des critères pour la précision de l'estimation des paramètres de chaque modèle ($J_{PE,1}$ et $J_{PE,2}$). La difficulté réside notamment dans la nécessité de définir des sous-critères qui soient comparables : de même dimension physique et de même envergure. En effet, J_{MD} est généralement une somme des carrés de la différence de réponse entre les deux modèles, alors que le critère J_{PE} est de nature totalement différente, dépendante de l'évaluation de la sensibilité des réponses par rapport aux paramètres (voir D-, A- et E-optimalités).

L'efficacité de cette forme de critère reste pour l'instant difficile à évaluer dans la mesure où aucune étude comparative n'est répertoriée dans la littérature. De plus, l'étude de ces critères reste aujourd'hui limitée aux domaines de la statistique et des mathématiques, avec des cas d'études proposés sur des fonctions mathématiques simples (linéaires, quadratiques, etc.)

II.3.4.4 Optimisation multicritère

La dernière catégorie de stratégie pour tenter de concilier la discrimination de paramètres et l'estimation de modèles propose une approche multicritère.

Le principe de l'optimisation multicritère est d'optimiser simultanément des critères potentiellement conflictuels. Il s'agira alors de définir un certain nombre de solutions qui seront des compromis entre les optima des différents critères (Donckels et al., 2010a). Le concept de front de Pareto est la base de l'optimisation multicritère. Ce dernier est défini comme l'ensemble des points de l'espace des paramètres d'optimisation, pour lesquels la valeur d'un des critères est optimisée (minimisée ou maximisée) sans que la valeur des autres critères ne soit dégradée. En pratique, l'optimisation multicritère va consister à déterminer ce front de Pareto puis à choisir un certain nombre de ses points.

Donckels et al. (2010a, 2010b) ont utilisé l'optimisation multicritère pour améliorer la précision des paramètres de plusieurs modèles en compétition, avant la planification d'expériences pour la

discrimination. L'ensemble des critères sont donc les D-optimalités de chaque modèle. L'objectif était d'avoir une bonne précision sur l'évaluation des paramètres des modèles avant la planification pour la discrimination de modèles.

L'optimisation multicritère a aussi été utilisée par Alberton et al. (2010) et Galvanin et al. (2015) mais avec comme objectif de coupler les critères de discrimination et d'estimation des paramètres. Les cas d'étude proposés ont montré l'intérêt de l'optimisation multicritère, tandis que d'autres ont permis de confirmer que les expériences optimales pour la discrimination de modèles et pour l'estimation de paramètres étaient souvent conflictuelles (Alberton et al., 2010). Il n'existe pas à l'heure actuelle d'études comparant les approches classiques et les approches multicritères.

II.3.4.5 Conclusion

La conciliation des planifications d'expérience pour la discrimination de modèles et pour l'estimation des paramètres présente un intérêt évident. Cependant, il est encore difficile de se positionner sur ces méthodes par rapport à une approche simple et découplée telle que présentée en première sous-section II.3.4.1 (discrimination de modèle puis estimation de paramètres une fois le bon modèle sélectionné).

Le gain de ces méthodes mixtes reste difficile à évaluer dans la mesure où il existe peu d'études comparatives. De plus, elles demandent des efforts numériques assez conséquents par rapport aux bénéfices d'efficacité que l'on peut attendre. Mais surtout, l'application de ces méthodes confirme qu'il existe régulièrement une divergence entre les conditions optimales pour la discrimination de modèle et celles pour l'estimation de paramètres ; les expériences proposées sont alors des expériences « compromis », qui s'avèrent finalement moyenne pour chacun des objectifs de modélisation.

Partie III : Applications de la stratégie expérimentale pour la discrimination de modèles

Les stratégies de planification optimale pour la discrimination de modèles ont été appliquées sur un certain nombre de cas d'études et dans de plusieurs domaines d'application. Cette dernière partie a pour objectif de présenter un état-de-l'art sur ces travaux en se focalisant principalement sur les applications pour la recherche de modèles cinétiques. L'usage de plus en plus répandu de la planification pour rationaliser les efforts expérimentaux sera mis en avant, et ce, dans des domaines d'application variés allant de la pharmacocinétique à la cinétique de polymérisation. Une analyse par domaine sera ensuite présentée, suivi par une analyse du choix de la méthode de planification. Le choix de la « génération » des données expérimentales sera également abordé. Pour finir, un zoom sera fait sur les quelques applications en cinétique homogène.

III.1 Domaines d'application

Un récapitulatif des travaux répertoriés est présenté dans le Tableau 2. Il illustre les domaines du génie des procédés dans lesquels la planification optimale pour la discrimination de modèle est régulièrement utilisée.

D'autres domaines scientifiques sont aussi mentionnés tels que la pharmacocinétique ou la géophysique (Knopman et al., 1991; Knopman and Voss, 1988). La pharmacocinétique a pour objet l'étude du devenir des substances actives dans un organisme (vitesses de distribution puis d'excrétion d'un médicament par exemple), elle sera abordée en même temps que la bio-ingénierie, les modèles associés étant similaires. Quant à la géophysique, ce domaine ne sera pas détaillé dans les sections suivantes. Brièvement, les études répertoriées (Tableau 2) traitent de modèles de la diffusion d'un soluté dans un matériau poreux, et on donc pour objet la discrimination de modèles de diffusion de matière.

Tableau 2 – Récapitulatif bibliographique des travaux traitant de la planification optimale d'expériences pour la discrimination de modèles cinétiques ou pharmacocinétiques, trié par domaine d'application.

Domaine d'application	Publications
Procédés catalytiques, cinétique hétérogène	Alberton et al., 2011, 2010; Buzzi-Ferraris and Forzati, 1990; Buzzi-ferraris and Forzati, 1984, 1983; Dumez et al., 1977; Froment and Mezaki, 1970; Galvanin et al., 2015; Han et al., 2016a, 2016b; Kamenski et al., 1990; Prasad and Rao, 1977; Schwaab et al., 2008b, 2006; Zhou et al., 2014
Biocatalyse, pharmacocinétique	Busetto et al., 2013; Dette et al., 2005; Donckels et al., 2012, 2009; Lacey and Dunne, 1984; López-Fidalgo et al., 2008, 2007; Tommasi, 2009
Procédés fermentaires	Burke et al., 1997a; Takors et al., 1997; Ternbach et al., 2005
Chimie fine, cinétique homogène	Atkinson et al., 1998; Schaber et al., 2014 ; McMullen and Jensen (2011)
Polymérisation	Burke et al., 1997a, 1997b, 1996, 1995, 1994a, 1994b
Géophysique	Knopman and Voss, 1988; Knopman et al., 1991

III.1.1 Cinétique hétérogène

La littérature dans le domaine de la cinétique hétérogène, appliquée à la modélisation des réacteurs catalytiques, est la plus détaillée. C'est historiquement dans cette branche du génie des procédés que s'est développée l'étude des stratégies pour la discrimination de modèles (première application expérimentale avec Froment and Mezaki, 1970). Les nombreuses étapes d'un mécanisme de réaction hétérogène, pas toujours très connues, et l'intégration de plusieurs phénomènes physiques (diffusion moléculaire, adsorption physique, adsorption chimique, réaction chimique, désorption) dans les lois de vitesse (type de Langmuir-Hinshelwood par exemple), amène généralement à la proposition de plusieurs modèles. Cette situation est donc propice à la mise en œuvre de la stratégie expérimentale pour la discrimination de modèles.

A titre d'exemple, Zhou et al. (2014) ont étudié les cinétiques de réduction de NiO par l'hydrogène et d'oxydation de Ni par de l'air, dans le cadre de l'étude du « *chemical loop reforming* ». Les auteurs ont répertorié dans la littérature une dizaine de modèles cinétiques pour ces deux synthèses. Par la suite, Han et al. (2016b) ont développé une stratégie de planification expérimentale avec le critère « T-optimale » de Atkinson and Fedorov (1975b) (Cf. section II.3.1.3) pour déterminer le meilleur modèle parmi ceux issus de cette littérature.

III.1.2 Bio-ingénierie et pharmacocinétique

Les différents domaines liés à la microbiologie présentent un certain nombre de points communs en termes de modélisation cinétique. Que ce soit pour la catalyse enzymatique, la fermentation ou encore la pharmacocinétique, les systèmes sont complexes et difficiles à modéliser. Des lois cinétiques simplifiées comme celles de Michaelis-Menten (López-Fidalgo et al., 2008; Tommasi, 2009) ou de Monod (Galvanin et al., 2007; Strigul et al., 2009) sont les plus répandues en catalyse enzymatique et en fermentation respectivement. Quant à la pharmacocinétique, beaucoup de ses mécanismes sont liés à l'activité enzymatique, et des modèles de Michaelis-Menten sont donc aussi courants (Lacey and Dunne, 1984).

Dans ces domaines, la planification expérimentale optimale pour discriminer les modèles est particulièrement intéressante car la difficulté d'analyse des milieux biologiques et le coût des expérimentations (notamment en termes de temps) rendent indispensable la rationalisation des expériences.

III.1.3 Chimie fine

Très peu d'applications ont été répertoriées en chimie fine et plus particulièrement en chimie pharmaceutique, alors que ce domaine est tout indiqué pour bénéficier des méthodes de planification pour la discrimination de modèles, notamment du fait que :

- Un nombre souvent restreint d'espèces est quantifiable ;
- Les expériences sont très coûteuses (produits à haute valeur ajoutée, réactifs à synthétiser) ;
- Plusieurs modèles sont communément possibles (hypothèses sur les ordres de réaction, simplification des mécanismes, etc.)

Aussi, des travaux de recherche sont consacrés au développement de méthodes de planification pour l'estimation précise des paramètres cinétiques. Citons, par exemple, Issanchou (2002) qui s'est intéressé à la cinétique de la saponification de l'acétate de N-amyle en réacteur discontinu, ou Mathieu et al. (2013) à l'iodation de la L-tyrosine.

Concernant la planification expérimentale pour la discrimination de modèles, peu de travaux existent en chimie fine. On ne pourra citer que Atkinson et al. (1998), McMullen and Jensen (2011) et Schaber et al. (2014). Ils vont être présentés ci-dessous.

III.1.3.1 Travaux de Atkinson et al. (1998)

Atkinson et al. (1998) ont étudié des modèles de réactions réversibles, et se sont particulièrement intéressés à l'estérification très classique de l'acide acétique et de l'éthanol (Figure 9).

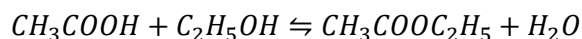


Figure 9 – Réaction d'estérification de l'éthanol et de l'acide acétique

Les travaux ont mis en œuvre le critère de la D-optimalité (voir section II.2.2) pour l'estimation des paramètres cinétiques. L'application du critère T-optimale, développé par Atkinson and Fedorov (1975a), est également proposée pour discriminer deux modèles cinétiques dont la différence était basée sur un ordre partiel par rapport à l'acide acétique égal à 1 ou à 2. L'exemple est simple mais permet d'illustrer que les conditions opératoires optimales pour l'estimation de paramètres ou pour la discrimination de modèles ne sont pas les mêmes, et donc que la planification d'expériences est très dépendante de l'objectif à atteindre.

III.1.3.2 Travaux de McMullen and Jensen (2011) et de Schaber et al. (2014)

Les travaux de McMullen and Jensen (2011) s'intéressent à une réaction de Diels-Alder (Figure 10), tandis que ceux de Schaber et al. (2014) concernent la synthèse d'un carbamate, le *tert*-butyl-N-phénylcarbamate ou N-Boc-aniline (Figure 11).

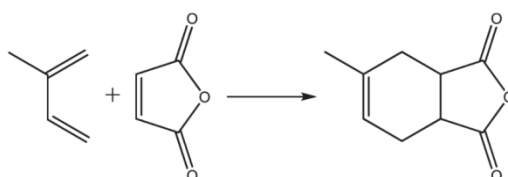


Figure 10 – Schéma de la réaction de Diels-alder entre l'isoprène et l'anhydride maléique (McMullen and Jensen, 2011)

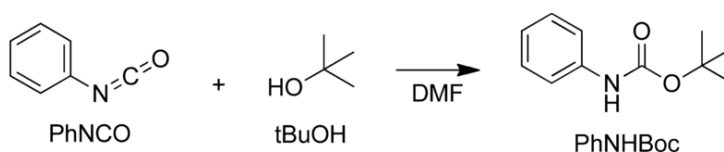


Figure 11 – Schéma de la synthèse de la N-Boc-aniline (Schaber et al., 2014)

Ces études sont intéressantes pour différentes raisons :

- Plusieurs méthodes expérimentales novatrices sont couplées : microréacteurs, analyses en ligne (Infrarouge, On-line HPLC) ;
- Un logiciel de simulation de procédé (Jacobian©) est utilisé par Schaber et al. pour la modélisation du microréacteur ;

- Un banc expérimental complet a été développé (Figure 12 et Figure 13), alors que la plupart des applications de planification d'expérimentale sont basées sur des cas numériques (voir section III.3).

Les Figure 12 et Figure 13 présentent les bancs d'essais utilisés par les deux équipes de recherche.

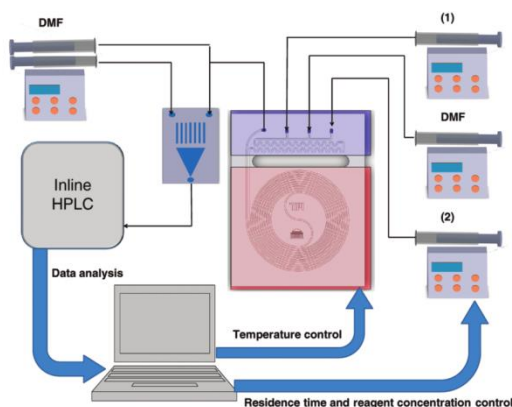


Figure 12 – Banc d'essai expérimental pour la synthèse de Diels-Alder par McMullen and Jensen. (2011)

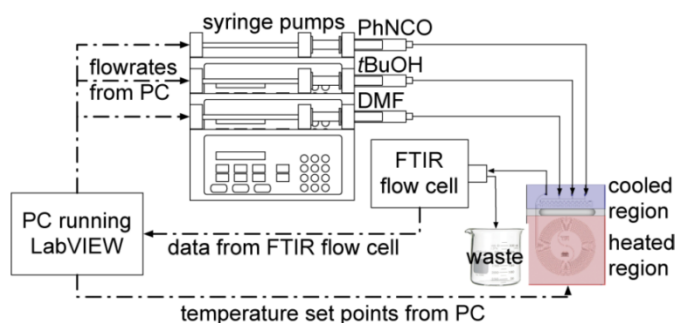


Figure 13 – Banc d'essai expérimental pour la synthèse de la N-Boc-Aniline par Schaber et al. (2014)

Dans les deux cas d'étude, la discrimination de modèles est effectuée sur des propositions de différents ordres de réactions. La planification d'une à deux expériences (dont les variables sont la température de synthèse et les débits volumiques des deux réactifs) est suffisante pour conclure sur le modèle le plus adéquat, parmi quatre à six propositions.

Les trois travaux cités dans cette section (III.1.3) utilisent des critères de discrimination de modèles tous différents : critère de Atkinson (1975a) pour le cas de l'estérification, critère de Box and Hill (1967) pour la réaction de Diels-Alder, et critère de Buzzi-Ferraris and Forzati (1983) pour la synthèse du carbamate. Cette littérature en chimie fine, pourtant loin d'être la plus abondante, illustre la diversité des critères de planification et de leurs applications. La section suivante propose un aperçu des critères les plus utilisés et de leurs utilisateurs.

III.2 Critères de planification

Le Tableau 3 présente une classification en fonction du critère de planification expérimentale utilisé pour la discrimination de modèles. Ceci met en évidence la diversité des critères utilisés et témoigne également de l'intérêt pour chaque critère, aucun ne se démarquant particulièrement en termes de fréquence d'utilisation.

Tableau 3 - Récapitulatif bibliographique des travaux traitant de la planification optimale d'expériences pour la discrimination de modèles cinétiques ou pharmacocinétiques, trié par type de critère de planification expérimentale

Critère de planification	Publications	Nombre de publications
Hunter and Reiner, 1965 (Section II.3.1.1)	(Dumez et al., 1977; Knopman et al., 1991; Knopman and Voss, 1988)	3
Box and Hill, 1967 (Section II.3.2)	(Box and Hill, 1967; Froment and Mezaki, 1970; Kamenski et al., 1990; McMullen and Jensen, 2011; Prasad and Rao, 1977)	5
Atkinson and Fedorov, 1975 (Section II.3.1.3)	(Atkinson and Fedorov, 1975b; Busetto et al., 2013; Han et al., 2016a; López-Fidalgo et al., 2008, 2007; Tommasi, 2009; Tommasi and López-Fidalgo, 2010)	7
Buzzi-ferraris and Forzati, 1983 (Section II.3.1.4)	(Alberton et al., 2010; Burke et al., 1997b, 1996; Buzzi-Ferraris and Forzati, 1990; Buzzi-ferraris and Forzati, 1984, 1983; Galvanin et al., 2015; Schaber et al., 2014; Schwaab et al., 2006)	9
Critère anticipé (Section II.3.1.5)	(Donckels et al., 2009; Schwaab et al., 2008b)	2
Alberton et al., 2011	(Alberton et al., 2011)	1

Chacun des critères utilisés présente des intérêts incontestables :

- Le critère de Hunter and Rainer (1967) est indéniablement avantageux de par sa simplicité de mise en œuvre, puisque il ne nécessite que le calcul des réponses des modèles. De plus, malgré cette simplicité, il reste efficace dans de nombreux cas (Donckels et al., 2012).
- Les défauts du critère de Box and Hill (1967) par rapport à d'autres ont été mis en évidence à plusieurs reprises (Atkinson, 1978; Buzzi-ferraris and Forzati, 1983; Buzzi-Ferraris and Manenti, 2009; Dumez et al., 1977; Froment and Mezaki, 1970). Cependant il reste très

utilisé car le calcul d'une probabilité d'adéquation des modèles rend la méthode très illustrative et plus parlante qu'un test d'évaluation de modèle (test du χ^2 , F-test, ...).

- Le critère d'Atkinson and Fedorov (1975), comme celui de Box and Hill (1967), ne nécessite pas de calculs complexes comme la sensibilité des modèles pour Buzzi-Ferraris (1983), ou l'utilisation de la théorie de Bayes pour Box and Hill (1967)). De plus, la formulation de ce critère a été étendue aux cas où la distribution des erreurs expérimentales n'est pas normale et centrée (López-Fidalgo et al., 2007), hypothèse toujours admise dans les autres cas.
- Le critère de Buzzi-Ferraris and Forzatis (1983) et le critère « anticipé » qui en est dérivé, en prenant en compte les erreurs de modélisation, concilie dans une certaine mesure les planifications expérimentales pour la discrimination de modèle et pour l'estimation de paramètres.

Le seul travail approfondi sur l'étude comparative des différents critères de discrimination est celui de Donckels (2009). Ses conclusions laissent réapparaître les avantages cités ci-dessus, à savoir une meilleure efficacité pour le critère de Buzzi-Ferraris and Forzati, et une plus grande simplicité pour le critère de Hunter and Reiner.

III.3 Génération des données expérimentales

Un dernier élément dans les travaux précédemment cités mérite une certaine attention. La plupart sont en effet basés sur des cas numériques, « virtuels ». Les données expérimentales sont alors générées par un modèle cinétique présélectionné. Sur les vingt-sept travaux présentés dans les Tableau 2 et Tableau 3, neuf sont des cas d'étude expérimentaux, dix-sept sont simulées, et un cas utilise une base de donnée expérimentale de la littérature.

« Créer » les données expérimentales à partir d'un modèle déjà choisi peut sembler biaisé pour un expérimentateur faisant face à de réels cas d'études expérimentaux. Cependant, l'utilisation de données numériques peut être pertinente et présenter un certain nombre d'avantages :

- En termes de temps de mise en œuvre, bien sûr, le travail numérique est rapide à mettre en œuvre, et permet de se soustraire aux contraintes spécifiquement liées au travail expérimental et à la mise au point des protocoles.
- L'objet des travaux numériques est avant tout d'illustrer les méthodes de planification, la connaissance du « vrai » modèle permet alors l'analyse et l'interprétation des résultats proposés par la méthodologie, et d'en illustrer l'efficacité.

- Le travail numérique autorise des études assez rapides et exhaustives sur certains aspects essentiels influençant une méthodologie expérimentale : le choix du critère de planification, l'influence de l'erreur expérimentale, l'influence du domaine et du choix des variables expérimentales, l'impact du choix des expériences initiales etc.

Malgré cela, l'étude de cas expérimentaux reste indispensable pour évaluer l'efficacité et l'intérêt des méthodes de planification d'expériences. Elle permet en outre de se confronter à des problématiques inhérentes au travail expérimental « réel », telles que :

- L'évaluation et approximation des erreurs de mesure ;
- Le biais entre les données et les modèles (il n'y a pas un « vrai » modèle parfait) ;
- La mise en œuvre d'un protocole expérimental pour l'acquisition de données cinétiques.

Enfin, l'application expérimentale met à contribution l'expérimentateur et le modélisateur, en permettant la réunion et la synergie des différents domaines nécessaires à la mise en place d'un modèle, et l'illustration de l'efficacité des méthodes numériques sur un exemple concret, et cela alors qu'il semblerait plus facile à un mathématicien de travailler sur un exemple généré numériquement, et à un chimiste de se passer d'outils numériques.

III.4 Conclusion

L'analyse bibliographique des cas d'étude proposés dans la littérature nous conduit aux conclusions suivantes.

- Il existe peu d'applications en chimie fine ou plus spécifiquement en chimie pharmaceutique, malgré les enjeux spécifiques à ces domaines. Si la planification expérimentale s'y développe, c'est avant tout des méthodes pour l'estimation précise des paramètres qui ont d'abord été développées.
- Les applications expérimentales dans ces domaines ne se sont intéressées qu'à la discrimination sur les ordres partiels de réaction. Pourtant, une identification de ces ordres partiels simultanément à celle des paramètres cinétiques rend superflu ce type de discrimination, et d'autant plus qu'une stratégie pour l'estimation précise des paramètres peut alors directement être utilisée (puisque qu'il n'y a alors qu'un seul modèle)
- Le nombre d'applications expérimentales est limité, la majorité des cas d'études étant des simulations numériques.

Conclusion et objectifs spécifiques

La première partie de ce chapitre a présenté les concepts de base de la modélisation et les différentes étapes de la construction d'un modèle, depuis la recherche de sa structure jusqu'à l'étude des propriétés de cette dernière (identifiabilité, discernabilité) à travers des tests (cf. section I.2). Il a été observé que, dans la littérature, peu d'attention est portée à ces propriétés structurelles, alors qu'elles peuvent avoir une grande influence sur les résultats de l'estimation des paramètres d'un modèle. L'estimation des paramètres constitue la dernière étape dans la construction d'un modèle, pour laquelle de nombreux outils mathématiques ont été développés (Cf. section I.3).

Dans un deuxième temps, ce chapitre s'est concentré sur la planification expérimentale optimale, qui est un outil essentiel pour mettre en place, avec un effort expérimental réduit, les nouvelles expériences nécessaires, soit à la discrimination de modèles, soit à l'estimation des paramètres d'un modèle avec suffisamment de précision, soit aux deux simultanément. Cette partie s'est ainsi attachée à répertorier et à analyser les critères optimaux existant, en se focalisant avant tout sur la planification expérimentale pour la discrimination de modèles, pour lesquelles il existe encore peu de travaux dans les domaines de la chimie fine et de la chimie pharmaceutique.

La troisième partie de ce chapitre a été dédiée aux différents travaux de la littérature mettant en place des méthodes de planification expérimentale optimale dans les domaines d'intérêt pour le génie chimique, tels que la cinétique hétérogène, la bio-ingénierie ou encore la chimie fine. L'analyse critique de l'état de l'art existant a été réalisée dans un souci de mettre objectivement en avant les atouts et les manques des stratégies jusque-là mises en œuvre ou des cas d'études proposés.

Il est étonnant de constater que le grand nombre d'étapes et d'outils impliqués (et nécessaires) dans le processus de recherche d'un modèle, présentés dans les Parties I et II, ne sont souvent que partiellement appliqués, les travaux classiques d'identification d'un modèle cinétique se résument souvent à la simple détermination des paramètres cinétiques ; leur analyse est souvent limitée, et des méthodes de planification expérimentale rarement appliquées. Pour ce qui est des travaux spécifiquement dédiés à la planification expérimentale, on constate que l'utilisation des méthodes développées pour l'estimation plus précise des paramètres est plus courante que pour la discrimination de modèles.

Cet état de l'art sur la planification expérimentale a aussi mis en avant :

- le faible nombre de cas d'études expérimentaux ;
- le nombre limité de travaux en chimie fine, bien que le domaine s'y prête particulièrement ;
- dans ce dernier domaine, la discrimination de modèles est basée sur des aspects très restreints (l'ordre de réaction par rapport à un réactif principalement).

Il est enfin à mentionner qu'aucun cas d'étude ne s'est intéressé au couplage du bilan matière avec le transfert thermique. Pourtant, la prise en compte de ces couplages est essentielle dans certains systèmes, tels que les réactions très exothermiques (Prat et al., 2005; Romano et al., 2015). Ces couplages complexifient cependant nettement l'acquisition de modèles stœchio-cinétiques d'une part, et réduisent la fiabilité de l'extrapolation à plus grande échelle d'autres part.

Au regard de cet état de l'art, cette thèse a pour objectifs principaux :

- de développer une méthodologie de discrimination et d'identification de modèles stœchio-cinétiques, basée notamment sur la planification optimale d'expériences,
- de mettre en avant les intérêts du développement d'une telle méthodologie, particulièrement dans le domaine de la chimie pharmaceutique,
- et enfin d'appliquer cette méthodologie à des cas d'études pertinents, numérique et expérimental.

Afin de répondre à ces objectifs, nous nous sommes appliqués à :

- Construire une stratégie « globale » de discrimination et d'identification de modèles stœchio-cinétiques :
 - Aucune étape du processus de modélisation n'est négligée ;
 - Les outils jugés les plus pertinents pour chaque étape du processus sont sélectionnés à partir de l'analyse de la littérature effectuée au cours de ce chapitre ;
 - Les outils numériques choisis sont construits dans des sous-programmes sous le logiciel « R » qui se veulent les plus génériques possibles, pour pouvoir être appliqués directement avec n'importe quels modèles stœchio-cinétiques classiques de cinétique homogène.
- Démontrer la pertinence de la stratégie développée sur des cas d'étude représentatifs de problématiques de chimie fine et pharmaceutique :
 - Un cas d'étude numérique traitant de la discrimination de schémas réactionnels ;

- Un cas d'étude expérimental réel. Plusieurs aspects de cinétique sont discriminés, incluant le schéma réactionnel et l'impact du catalyseur ;
- Un cas d'étude numérique s'intéressant à la discrimination des comportements thermiques d'un micro/milliréacteur dans le cas de réactions très exothermiques.

L'utilisation de la terminologie « stœchio-cinétique » et non « cinétique » n'est pas anodine. Elle explicite la recherche souvent simultanée du schéma réactionnel (stœchiométrie), de l'expression des lois de vitesse (ordres de réaction) et des paramètres cinétiques (énergies d'activation).

Ce premier chapitre sera suivi de 4 autres chapitres. Le chapitre 2 décrira la structure de la stratégie de discrimination et d'identification de modèles mise en place, et la manière avec laquelle elle a été mise en place numériquement, à l'aide du logiciel de programmation « R ». Le premier cas d'étude, numérique, sera l'objet du chapitre 3. Le chapitre 4 illustrera la mise en œuvre de la stratégie sur un cas d'étude expérimental : les réactions d'acétylation du ferrocène. Enfin, le chapitre 5 explicitera tout d'abord le couplage de la cinétique chimique avec le bilan d'énergie dans le cas d'un système micro/millifluidique se comportant comme un réacteur piston, et ensuite montrera comment la stratégie expérimentale peut être appliquée sur le cas d'étude traitant de la discrimination de comportements thermiques pour des réactions exothermiques.

Chapitre 2 - Construction numérique de la stratégie expérimentale et implémentation sous 'R'

Introduction

Le chapitre 1 présente un large éventail de méthodes et outils mathématiques et numériques sur lesquels s'appuient l'ensemble des étapes de modélisation et de planification expérimentale optimale. Dans cet ensemble un certain nombre d'outils et méthodes ont été sélectionnés pour construire la stratégie de discrimination de modèles.

L'objectif de ce chapitre est de décrire la structure de cette stratégie et de présenter son implémentation sous 'R'. Les outils choisis pour chaque étape de la stratégie et la pertinence de ces choix seront explicités dans un premier temps. La seconde partie s'intéressera à la structure de la stratégie proprement dite et plus spécifiquement à la façon dont elle a été implémentée sous le logiciel de programmation 'R'.

Partie I : Description de la stratégie expérimentale développée

La Figure 14 est un organigramme décrivant les étapes clés de la stratégie expérimentale qui a été développée dans ce travail pour la discrimination de modèles.

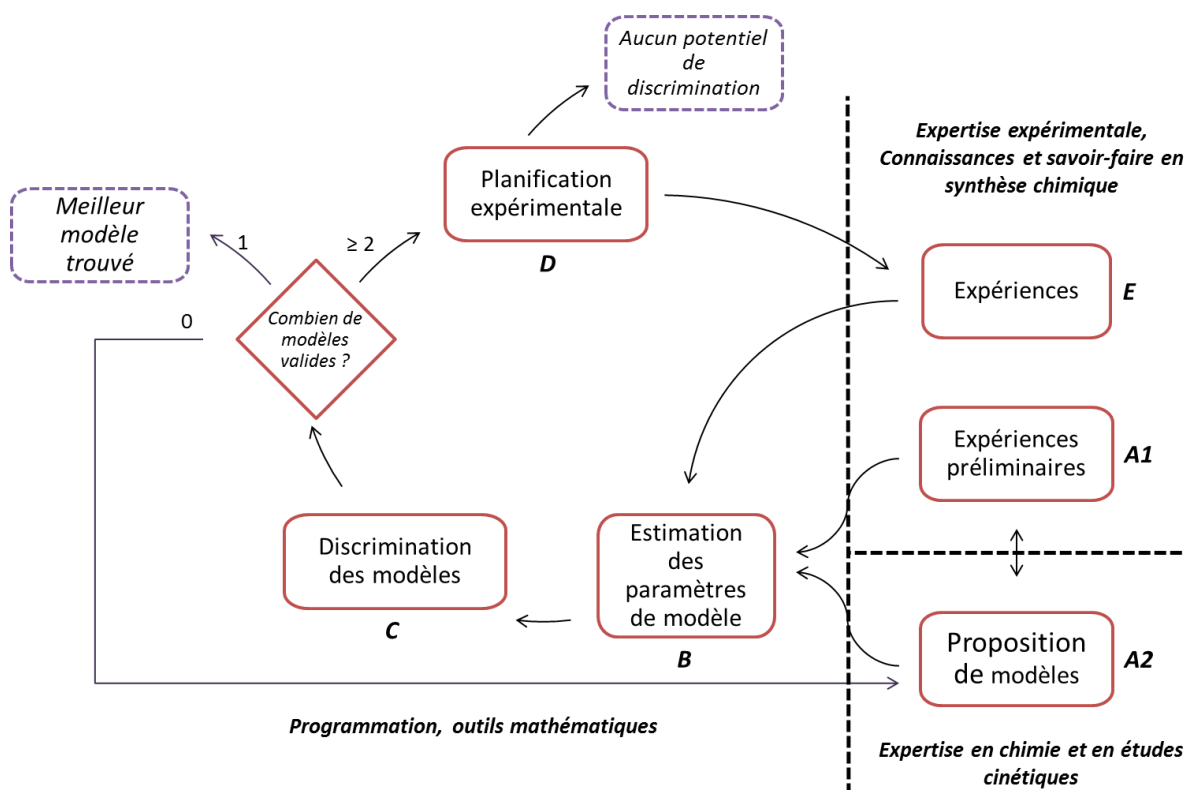


Figure 14 – Description schématique de la stratégie de discrimination de modèles

La procédure proposée est très proche du schéma classique du processus de modélisation, présenté dans le Chapitre 1 (section I.1.4), sauf que dans le cas présent le travail expérimental est optimisé par la méthode de planification, et l'étape d'analyse de l'estimation des paramètres de modèle est complétée par une étape de discrimination des modèles dont les paramètres ont été estimés.

L'objectif des sections suivantes n'est pas de revenir en détail sur la description de ces étapes (elles ont été présentées dans le chapitre précédent), mais, pour chacune, de donner et de justifier le choix des outils mis en place, parmi l'ensemble des outils reportés dans le Chapitre 1.

I.1 Etape (A1) – Expériences préliminaires

Un travail expérimental préliminaire est souvent nécessaire à la construction des modèles. En effet, même si les connaissances nécessaires à la modélisation du processus étudié peuvent être en grande partie acquises grâce à la littérature, un travail expérimental reste très souvent essentiel pour acquérir les informations complémentaires requises pour le choix de modèles. Ceci est d'autant plus vari lorsqu'une stratégie de discrimination de modèles est mise en place, puisque la proposition de plusieurs modèles est généralement induite par le peu de connaissances disponibles sur le processus étudié.

Un travail expérimental peut être également nécessaire pour mettre en place le protocole expérimental de suivi de la réaction : conditions de prise d'échantillons, trempe du milieu réactionnel, développement des méthodes analytiques, analyse de l'erreur expérimentale, etc. Pour l'acquisition de données cinétiques, il est, par exemple, particulièrement crucial de s'assurer que la méthode de trempe permet de bien « figer » l'état du milieu réactionnel dans son état au temps de prélèvement.

Enfin, une fois le protocole expérimental défini, la réalisation de plusieurs expériences préliminaires est nécessaire à la première estimation des paramètres des modèles (étape B), et à la première itération de la stratégie de discrimination.

I.2 Etape (A2) – Proposition de modèles

La proposition de plusieurs structures de modèles stœchio-cinétiques envisageables résulte de l'analyse du système étudié, de la littérature et des expériences préliminaires. Il est essentiel ici de s'assurer que les propriétés de ces structures permettent l'identification de leurs paramètres, et que les conditions de leur discernabilité sont vérifiées (Cf. section I.2 du Chapitre 1).

I.3 Etape (B) – Estimation des paramètres de modèle

L'estimation (ou identification) des paramètres cinétiques est effectuée à l'aide d'un critère (Chapitre 1, section I.3.1) et d'une méthode d'optimisation (Chapitre 1, section I.3.2).

Le critère de Gauss-Markov, rappelé dans l'équation (86), a été utilisé.

$$J_{MC'}(\theta) = (y_m(\theta) - y)^T \Sigma^{-1} (y_m(\theta) - y) \quad (86)$$

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_1 & 0 & \dots & \\ 0 & \sigma_2 & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & 0 \\ \dots & 0 & \dots & \sigma_{n_y} \end{pmatrix} \quad (87)$$

Où σ_i est la variance estimée pour la réponse expérimentale i , et n_y est le nombre de réponses expérimentales

Ce critère a été choisi en raison de sa simplicité de calcul, moyennant l'estimation de la variance sur les données expérimentales et de ses propriétés asymptotiques (non-biaisé, efficace).

Pour la méthode d'optimisation, deux méthodes ont été choisies : une méthode hybride lorsque qu'aucune valeur approchée des paramètres cinétiques n'est déjà connue, et une méthode locale dans le cas contraire.

Pour la méthode hybride, un algorithme génétique (méthode globale) a tout d'abord été mis en œuvre pour cibler une population de valeurs des paramètres proche de l'optimum global du critère. Ensuite, un algorithme basé sur la méthode de Levenberg-Marquardt (méthode locale) est utilisé pour converger efficacement vers la solution. Ce dernier algorithme est directement utilisé dans le cas où les paramètres cinétiques ont déjà été pré-estimés.

L'algorithme génétique est la méthode globale la plus utilisée et la plus développée, notamment sous « R » (l'algorithme utilisé dans nos travaux a été construit par Scrucca (2013)). Quant à la méthode locale (Levenberg-Marquardt), elle est choisie car particulièrement efficace et adaptée aux problèmes d'optimisation de critères des moindres carrés (Ranganathan, 2004), l'algorithme utilisé sous « R » a été construit par Elzhov et al. (2015).

I.4 Etape (C) – Discrimination des modèles

L'étape de discrimination de modèles se base sur l'évaluation de la validité des modèles (Chapitre I, section I.3.4). Cette validité est tout d'abord vérifiée graphiquement, en comparant qualitativement les réponses expérimentales et les réponses calculées par les modèles. Ensuite, le critère de Gauss-Markov est utilisé car il permet de mettre en œuvre le test du χ^2 pour évaluer quantitativement le niveau d'adéquation des modèles. Le test est effectué suivant la procédure suivante :

- Calcul du degré de liberté de l'échantillon, défini par l'équation (88):

$$dl = \sum_i^{n_e} n_y n_{ech,i} - n_p \quad (88)$$

Où n_y est le nombre de réponses expérimentales, $n_{ech,i}$ le nombre d'échantillons de mesure de l'expérience i , n_e le nombre d'expériences et n_p le nombre de paramètres du modèle évalué.

- Calcul de l'échantillon de la loi de distribution χ^2_{dl} , avec le degré de liberté dl calculé précédemment et un niveau de confiance $\alpha = 95\%$.

Un modèle est alors considéré encore valide s'il vérifie la propriété suivante :

$$\frac{1}{2} \times J_{MC'}(\theta^*) \lesssim \chi^2_{dl}$$

Où θ^* est la valeur estimée des paramètres, optimisant le critère $J_{MC'}$.

I.5 Etape (D) – Planification expérimentale

De façon similaire à l'étape d'estimation des paramètres des modèles, les outils requis pour l'étape de planification expérimentale sont un critère et une méthode d'optimisation. Les critères de planification expérimentale développés pour la discrimination de modèles ont été présentés en détail dans le chapitre 1, section II.3.

I.5.1 Critère de planification expérimentale

Dans ce travail, deux critères seront utilisés : dans les chapitres 3 et 4 (cas d'étude numérique et expérimental), il s'agira du critère de Buzzi-Ferraris (1983), tandis que dans le chapitre 5 (discrimination du comportement thermique de la réaction), ce sera le critère de Hunter et Reiner (1965).

La méthode de Buzzi-Ferraris a été choisie car elle prend en considération la fiabilité sur les mesures expérimentales et sur la prédiction des modèles. De plus, Donckels et al. (2012) ont montré l'efficacité de ce critère : après un grand nombre de répétitions de leur procédure, ils ont montré que la stratégie aboutissait toujours à la sélection du bon modèle avec le critère de Buzzi-Ferraris. Pour les autres critères étudiés, les taux de réussite étaient de 97% (Hunter et Reiner, 1965), 85% (Hunter et Reiner modifié) et de 89% (critère anticipé).

Le critère de Hunter et Reiner a été retenu dans le Chapitre 5 en raison de sa simplicité de mise en œuvre qui a permis l'adaptation rapide de la stratégie expérimentale à une formulation adimensionnelle des modèles (Cf. chapitre 5).

Le calcul de ces deux critères est donné par les équations (65) et (71) à (74) dans le chapitre 1.

I.5.2 Stratégie d'optimisation à plus de deux modèles

Nous rappelons que les critères de planification pour la discrimination de modèles comparent et cherchent à différencier au maximum les réponses de deux modèles. Pour les cas où plus de deux modèles sont en compétition, plusieurs stratégies sont envisageables (Chapitre 1, section II.3.3).

Il a été choisi d'utiliser la stratégie « max » qui consiste à calculer l'ensemble des critères de planification comparant les modèles deux-à-deux, puis à prendre la valeur maximale de ces critères (équation 82).

Cette stratégie « max » est reconnue pour être la plus efficace. En effet, elle permet d'éliminer rapidement les modèles les plus mauvais, et chaque modèle éliminé rapidement est un modèle de moins pris en compte pour la planification de l'expérience suivante.

I.5.3 Méthode d'optimisation

La valeur du critère de planification expérimentale est ensuite optimisée en fonction des variables expérimentales choisies. Puisqu'il n'est pas aisé de déterminer une valeur initiale pour ses variables en vue d'une optimisation locale, une méthode d'optimisation hybride sera utilisée.

L'algorithme d'optimisation globale utilisé est le même algorithme génétique que pour l'estimation des paramètres (Scrucca, 2013). Par contre, l'algorithme d'optimisation locale sera basé sur la méthode BFGS (de Broyden, Fletcher, Goldfarb et Shanno). En effet, la méthode de Levenberg-Marquardt n'est adaptée qu'aux problèmes des moindres carrés, alors que la méthode d'optimisation BFGS, d'utilisation très courante, reste très performante (Byrd et al., 1995; Fletcher, 2013).

I.6 Etape (E) – Expériences

L'expérience planifiée est réalisée si elle apporte suffisamment d'informations pour assurer la discrimination des modèles encore en compétition.

Les données de cette expérience sont ajoutées aux données expérimentales déjà recueillies. Les étapes d'estimation des paramètres et de discrimination de modèles peuvent alors être répétées avec ces nouvelles informations, normalement optimales pour l'élimination des plus mauvais modèles.

I.7 Arrêt de la procédure

La procédure s'arrête si : un seul modèle est sélectionné, ou si le potentiel de discrimination est trop faible.

I.7.1 Faible potentiel de discrimination

On dira que le potentiel de discrimination est trop faible, lorsque l'expérience optimale trouvée ne permet pas de discriminer parmi les modèles restants. Cela signifie qu'aucune nouvelle expérience ne permettra de différencier ces modèles.

Cela peut-être visualisé qualitativement en comparant graphiquement la prédiction des réponses de l'expérience planifiée, fournie par chacun des modèles restants. Si les profils sont très proches les uns des autres, il est évident que l'expérience ne pourra pas départager ces modèles. Quantitativement, la valeur du critère de planification peut être utilisée : un seuil minimal que doit dépasser la valeur optimale du critère peut alors être proposée. Ainsi, l'expérience planifiée sera considérée non discriminante si le critère associé ne dépasse pas la valeur seuil.

Si finalement plusieurs modèles sont valables dans le domaine expérimental étudié, le choix du modèle sera arrêté en fonction de sa simplicité. La simplicité d'un modèle sera quantifiée simplement via son nombre de paramètres (plus il y a de paramètres plus il sera considéré complexe). Notons qu'il existe aussi des critères de complexité (Chapitre 1, section I.3.1.3), ils se basent d'ailleurs tous, en partie, sur le nombre de paramètre des modèles.

I.7.2 Sélection d'un modèle

Lorsqu'il ne reste plus qu'un seul modèle valide, la stratégie s'arrête puisqu'elle a identifié le modèle qui est le plus à même de décrire le processus expérimental.

Le modèle proposé peut alors être validé directement. Cependant généralement de nouvelles expériences sont nécessaires pour affiner l'estimation des paramètres du modèle sélectionné. Les expériences optimales pour la discrimination de modèles sont en effet rarement les meilleures expériences pour améliorer la précision de l'estimation des paramètres de modèles (Chapitre 1, section II.3.4).

I.8 Travail complémentaire sur le modèle sélectionné

Une fois le meilleur modèle sélectionné, si de nouvelles expériences sont nécessaires pour améliorer la précision des paramètres du modèle, une stratégie de planification expérimentale pour l'estimation des paramètres est adoptée. On parle alors de planification alternée (Cf. chapitre 1, section II.3.4.1).

Il ne s'agit pas de mettre en place une nouvelle stratégie expérimentale complète, mais simplement de planifier une ou deux expériences optimales pour réduire l'incertitude sur les paramètres d'un modèle (Chapitre 1, section II.2.2), par exemple en utilisant la D-optimalité, stratégie la plus courante.

Cette étape nécessite peu de développements supplémentaires, car :

- d'une part, l'optimisation du critère D-optimal peut s'effectuer avec les mêmes méthodes que le critère de Buzzi-Ferraris (algorithmes génétiques puis BFGS)
- et d'autre part, elle ne nécessite pas de calculs supplémentaires, car la D-optimalité se base sur la matrice d'information de Fisher, qui doit de toute façon être calculée pour le critère de Buzzi-Ferraris.

Partie II : Organigramme de programmation de la stratégie développée

La structure de la stratégie construite pour la discrimination de modèles et les outils qui sont utilisés ont été décrits dans la partie précédente. Il s'agit maintenant de présenter comment elle est implémentée avec le logiciel « R ».

« R » utilise le langage orienté objet S, développé par *AT&T Bell Laboratory* en 1988. Il s'agit à la fois d'un environnement de travail et d'un langage de programmation, semblable à Matlab®. Le principal atout de « R » est d'être un « open source », c'est-à-dire qu'il est en libre accès et que ses utilisateurs peuvent contribuer à son amélioration, notamment en y ajoutant de nouvelles fonctionnalités et leurs propres outils qui ne seraient pas encore développés sous « R ». Le logiciel est de plus en plus utilisé dans l'industrie pharmaceutique, un grand nombre d'outils y ont déjà été développés, mais principalement pour les études pharmacologiques (posologie, pharmacodynamique, etc.).

Un ensemble de sous-programmes ont été développés à l'aide du logiciel, chacun permettant le calcul de tout ou partie des outils mathématiques et numériques nécessaires à la stratégie de discrimination de modèles.

Les sous-sections suivantes s'intéresseront successivement aux sous-programmes développés, au programme complet, puis aux tests de vérification implémentés.

II.1 Les sous-programmes sous R

L'ensemble des sous-programmes nécessaires à l'utilisation de chaque outil mathématique ou numérique, a été instruit sous « R ». Ces « briques » élémentaires constitutives de la stratégie sont données, rappelées pour certaines, ci-dessous :

- Résolution de systèmes d'équations différentielles.
- Construction de modèles de réacteur :
 - modèle d'un réacteur Batch homogène ;
 - modèle d'un réacteur piston, avec ou sans transfert de chaleur à la paroi ;
 - modèle d'un réacteur piston avec échange de chaleur, écrit sous forme adimensionnelle, (Cf. chapitre 5).

- Calcul des critères d'optimisation :
 - critère de Gauss-Markov pour l'identification des paramètres cinétiques ;
 - critères de planification expérimentale ;
 - Hunter et Reiner (1965), pour la discrimination de modèles ;
 - Buzzi-Ferraris et Forzatti (1984), pour la discrimination de modèles ;
 - A, E et D optimalités, pour l'estimation des paramètres cinétiques.
- Algorithmes d'optimisation :
 - algorithme génétique ;
 - méthode BFGS ;
 - méthode de Levenberg-Marquardt.

Chaque « brique » élémentaire fait appel à un ou plusieurs sous-programmes. Par exemple, Le calcul du critère de Buzzi-Ferraris nécessite le calcul des matrices d'information de Fisher et des matrices d'incertitude de prédiction des modèles à discriminer, qui font elles même appel au sous-programme de modélisation du réacteur chimique et de sa cinétique (pour chaque modèle encore une fois).

L'annexe 1 présente la liste de l'ensemble des sous-programmes et précise pour chacun son rôle. L'arborescence de l'ensemble des sous-programmes est donnée dans l'annexe 2, elle décrit les liens entre les sous-programmes, et précise lesquels font appel à d'autres sous-programmes. Enfin un rapport indépendant fournit la description détaillée et l'aide nécessaire à l'utilisation de l'ensemble des sous-programmes.

II.2 La structure du « programme » complet

La stratégie de discrimination de modèles, dans sa globalité, prend la forme d'un « programme » dont la structure est explicitée dans un organigramme de programmation (Figure 15). Cet organigramme est découpé en plusieurs sous-blocs, correspondant respectivement aux procédures d'identification des paramètres de modèle, d'évaluation de la validité des modèles, de planification expérimentale pour la discrimination des modèles et de planification expérimentale pour l'estimation de paramètres.

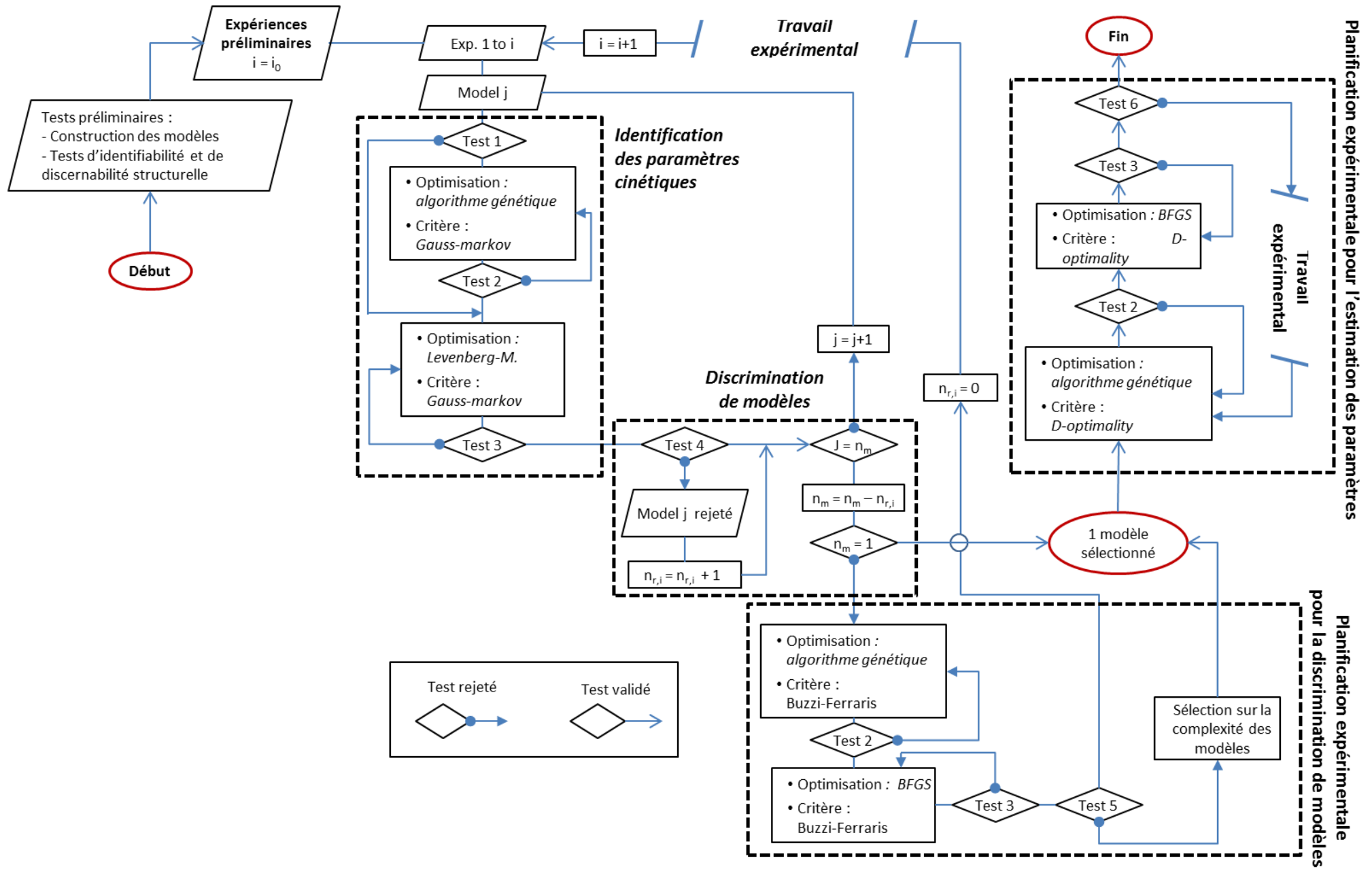
Sur l'organigramme, les sous-programmes utilisés sont représentés par des encadrés rectangulaires, tandis que les losanges correspondent à des tests conditionnels menant à la validation ou non de l'étape de la procédure.

Chaque sous-bloc, mis à part celui de discrimination des modèles, est une procédure d'optimisation (pour la recherche des paramètres cinétiques, ou des conditions expérimentales optimales). Les

sous-programmes utilisés sont donc ceux implémentant les algorithmes d'optimisation. Sur l'organigramme, seront indiqués pour chacun, la méthode d'optimisation (génétique, BFGS ou Levenberg-Marquardt), et le critère optimisé.

Le « programme complet », dans sa forme actuelle, ne forme pas une compilation « automatique » des sous-programmes implémentés sous « R ». En effet, chaque étape de la stratégie nécessite un certain nombre de tests et de vérifications, avant sa validation et la possibilité de passer à une nouvelle étape de la procédure. A ce stade, il est important de rappeler que si l'automatisation de certains de ces tests est tout à fait envisageable, d'autres tests nécessitent un certain niveau d'expertise de la part de l'utilisateur. Le développement d'un logiciel complet entrainera donc un réel travail de développement, qui devra être mené à la suite de ces travaux.

Dans le cas présent, chaque sous-programme utilisé par étape de la stratégie est appelé manuellement, puis ses résultats sont analysés pour en valider ou non l'application, à l'aide des tests conditionnels décrits dans la sous-section suivante.



II.3 Tests conditionnels

L'ensemble des tests conditionnels de la procédure, présentés dans l'organigramme de programmation (Figure 15) sont détaillés dans cette section.

II.3.1 Test 1: valeur initiale des paramètres à optimiser

Si l'on dispose d'une valeur approchée de l'optimum des paramètres à optimiser (paramètres cinétiques pour l'étape d'identification, ou conditions opératoires pour la planification expérimentale), l'utilisation de l'algorithme génétique n'est pas nécessaire. La méthode d'optimisation locale (Levenberg-Marquardt ou BFGS) peut être directement utilisée.

Si aucune valeur d'initialisation n'est disponible, l'algorithme génétique doit être utilisé pour les déterminer.

II.3.2 Test 2 : convergence de l'algorithme génétique

L'évolution du critère optimisé par l'algorithme peut être suivie, itération par itération, à l'aide d'un graphique renvoyé par le sous-programme associé. Un exemple de graphique est donné par la Figure 16.

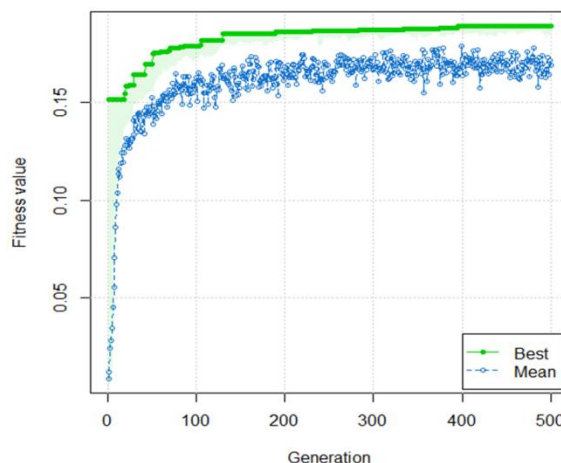


Figure 16 –Suivi de l'évolution du critère en fonction des générations de l'algorithme génétique

La Figure 16 montre l'évolution de la valeur moyenne du critère de Hunter and Reiner (1967), et de sa valeur maximale pour chaque itération (génération). Rappelons en effet qu'à chaque itération, l'algorithme calcule la valeur du critère sur un grand nombre de valeurs des paramètres.

Le critère d'arrêt de l'algorithme génétique est le nombre d'itérations à effectuer. Il faut donc s'assurer que ce nombre est suffisamment élevé pour arriver à un niveau de convergence acceptable du critère.

Le test consiste à déterminer qualitativement, à l'aide du graphique, si la convergence du critère est acceptable ou non. Dans le cas présenté sur la Figure 16, la stagnation du critère apparaît très clairement après environ 150 itérations (générations). Si le test est validé, la meilleure solution trouvée par l'algorithme génétique va par la suite être utilisée comme valeur d'initialisation pour l'algorithme d'optimisation locale.

Si le nombre d'itérations n'a pas été suffisant pour atteindre la convergence, l'algorithme doit être relancé avec un nombre d'itérations plus important. Il est très difficile d'évaluer le nombre d'itérations potentiellement nécessaires pour assurer la convergence du critère. Cela dépend de la nature de ce dernier (Gauss-Markov, Hunter and Reiner ou Buzzi-Ferraris), ainsi que de l'ensemble des options propres à l'algorithme génétique (population initiale, taux de mutation, de croisement et d'élitisme, etc.).

A l'avenir, ce test pourrait être automatisé, en proposant le calcul d'un critère d'arrêt de l'algorithme, basé sur l'évaluation de la variation du critère sur plusieurs générations. Ainsi, lorsque le critère ne varierait plus (à un seuil fixé) sur un certain nombre de générations (aussi fixé), alors la convergence serait considérée suffisante pour arrêter l'algorithme.

II.3.3 Test 3 : convergence des méthodes locales

Les méthodes d'optimisation locale sont très rapides à trouver une solution. La difficulté de ce nouveau test consiste en l'analyse de trois aspects différents de l'optimisation :

- la convergence de la méthode ;
- l'identifiabilité quantitative des paramètres estimés ;
- les bornes imposées sur l'espace des paramètres.

Le test est proposé pour les méthodes de Levenberg-Marquardt et de BFGS, bien qu'il ne concerne principalement que la première méthode, pour l'optimisation conduisant à l'identification des paramètres cinétiques.

II.3.3.1 Problème de convergence

Les problèmes de convergence sont faciles à identifier : un message d'erreur est affiché par le sous-programme, et aucune solution n'est donnée. Ils sont cependant peu probables, puisque les

méthodes employées imposent de borner l'espace des paramètres. Dans ces conditions, la divergence peut être causée seulement par des problèmes de calcul numérique, pour les paramètres cinétiques en particulier, lorsqu'une initialisation inappropriée est proposée. La solution consiste alors à relancer le sous-programme d'optimisation avec une nouvelle initialisation.

II.3.3.2 Problème d'identifiabilité quantitative

Les problèmes d'identifiabilité quantitative (Cf. chapitre 1, section I.2.1.2) sont généralement liés à un manque d'informations expérimentales. Ils sont typiquement rencontrés lorsque des réactions produisent une très faible quantité de produits par rapport aux autres réactions en présence. Dans ce cas, certains paramètres des modèles associés sont difficiles à estimer.

En fin d'optimisation, le calcul de l'inverse du Hessien du critère permet de vérifier si ce problème existe (le Hessien est automatiquement calculé par la méthode). Si le Hessien n'est pas inversible, au moins un des paramètres n'est pas identifiable. En effet, si un paramètre n'est pas identifiable, cela signifie qu'un grand nombre de valeurs de ce paramètre donne la même valeur au critère, et donc on ne peut pas en déterminer une valeur unique optimisant le critère. Mathématiquement, cela se traduit par une valeur proche de zéro pour les termes du Hessien liés à ce paramètre, qui rend l'inversion de ce dernier impossible.

Ce problème peut aussi être détecté en observant l'évolution de la valeur des paramètres en fonction des itérations de l'algorithme (ceci est automatiquement réalisé par le sous-programme). Un paramètre non identifiable aura la particularité de ne pas être modifié au fur et à mesure des itérations, puisque le critère n'est pas sensible à ce paramètre. Renouveler l'optimisation avec des valeurs initiales différentes pour ce paramètre, permet de vérifier qu'il reste constant pour plusieurs valeurs, et donc qu'il est bien non-identifiable.

Pour résoudre les problèmes d'identifications quantitatives, la meilleure solution reste encore de disposer d'un plus grand nombre de données expérimentales.

II.3.3.3 Problème aux bornes

La méthode d'optimisation utilisée nécessite d'imposer des bornes aux paramètres optimisés. Pour l'optimisation des paramètres cinétiques, il est difficile de bien évaluer ces bornes, sauf si une valeur approchée des paramètres cinétiques est déjà connue. Il peut donc arriver que le système soit mal contraint. Ce problème montre tout l'intérêt d'utiliser au préalable un algorithme génétique, et des bornes larges.

Dans cette étude, est nommé « problème aux bornes » le fait que l'optimiseur propose une solution pour laquelle un ou plusieurs paramètres sont aux bornes de l'intervalle proposé. Dans ce cas, le critère pourrait potentiellement admettre une meilleure solution pour des valeurs de ce (ou ces) paramètre(s) prises en dehors des bornes définies.

Le problème ne doit pas survenir si le domaine admissible pour les valeurs des paramètres est suffisamment large.

II.3.4 Test 4 : Adéquation des modèles

La validité des modèles peut être évaluée qualitativement d'une part, en comparant les réponses qu'ils prédisent avec les réponses expérimentales, et quantitativement d'autre part, à l'aide d'un test d'adéquation (χ^2 , Fisher, etc.).

Si la validation du modèle est confirmée, ce dernier est conservé pour la suite de la procédure. Dans le cas contraire, le modèle est rejeté.

II.3.5 Test 5 : Potentiel de discrimination

Lorsque l'expérience la plus optimale pour la discrimination a été définie, son potentiel de discrimination doit être évalué. En effet, même l'expérience optimale ne permettra pas forcément de discriminer certains modèles, soit parce qu'ils sont trop proches, soit parce que le domaine expérimental d'étude est trop restreint.

Ce potentiel de discrimination peut, premièrement, se vérifier graphiquement en comparant les prédictions des modèles et en observant une trop grande similitude entre les profils observés. Ce potentiel peut ensuite être quantitativement évalué à l'aide de la valeur du résidu du critère de discrimination. On peut ainsi définir un seuil à partir duquel, si la valeur du résidu est trop faible (i.e. les réponses des modèles sont trop proches), les modèles seront considérés non différenciables. Ce seuil dépendra bien sûr de la nature du critère de discrimination. Buzzi-ferraris and Forzati (1983) proposent par exemple, que dans le cas où leur critère (Chapitre 1, section II.3.1.4) est appliqué à seulement deux modèles, s'il est inférieur à 1, alors le potentiel de discrimination n'est pas suffisant.

Si aucune expérience ne peut discriminer les modèles potentiels, le choix peut s'effectuer sur la base de la complexité de ces modèles. Le modèle comportant le moins de paramètres sera privilégié.

II.3.6 Test 6 : Précision de l'estimation des paramètres

Ce dernier test concerne la planification expérimentale pour l'estimation de paramètres, effectuée sur le modèle sélectionné en fin de procédure. Si la précision sur la valeur des paramètres de ce modèle n'est pas jugée suffisante par le modélisateur, une (ou plusieurs) expérience(s) planifiée(s) pour l'estimation de paramètres doit (doivent) être effectuée(s), jusqu'à atteindre le niveau de précision souhaité.

Conclusion

Ce chapitre a permis :

- de décrire quelle stratégie a été choisie puis mise en place ;
- de montrer comment cette stratégie a été construite à l'aide du logiciel « R » et comment elle sera utilisée.

Dans la suite de ce mémoire, la stratégie ainsi construite sera mise en œuvre sur plusieurs cas d'études très différents :

- un cas d'étude numérique (chapitre 3) ;
- un cas d'étude expérimental, l'acylation du ferrocène (chapitre 4) ;
- un cas d'étude concernant la discrimination de modèles incluant ou non un bilan enthalpique (chapitre 5) ;

Ces trois cas permettront de démontrer l'intérêt et l'efficacité de la stratégie expérimentale développée pour la discrimination de modèles.

Chapitre 3 - Application de la stratégie expérimentale sur un cas d'étude numérique

Avant-propos

Dans ce chapitre, il s'agit d'appliquer la stratégie expérimentale pour la discrimination de modèles stœchio-cinétiques, telle que présentée dans le chapitre précédent, sur un cas d'étude purement numérique. Les objectifs sont d'une part de décrire en détail chaque étape de cette stratégie et de justifier les choix réalisés (notamment en terme de critères), et d'autre part d'illustrer l'intérêt et l'efficacité des outils développés pour sélectionner un modèle parmi plusieurs modèles candidats.

Ce chapitre a fait l'objet d'un article publié dans le journal « Chemical Engineering Research and Design » (Violet, L., Loubière, K., Rabion, A., Samuel, R., Hattou, S., Cabassud, M., Prat, L., 2016. Stoichio-kinetic model discrimination and parameter identification in continuous microreactors. Chem. Eng. Res. Des. 114, 39–51). Il sera en conséquence présenté de la même façon que dans l'article publié.

Dans un premier temps (Introduction), cet article replace le développement de la stratégie expérimentale dans son contexte général, comme cela a été fait dans l'introduction de ce manuscrit. Dans un second temps, le cas d'étude numérique est présenté (Part II). Le choix des outils mathématiques et numériques utilisés est ensuite décrit de manière synthétique (pour plus de détails, se référer aux chapitres 1 et 2). La partie III (Part III) est dédiée à l'application proprement dite de la stratégie expérimentale à ce cas d'étude, les résultats obtenus y sont présentés et discutés.

Certaines notations utilisées dans l'article seront légèrement différentes de celles utilisées dans ce mémoire. Elles sont précisées ci-dessous, la notation dans le reste du manuscrit est précisée entre parenthèses :

$y_{exp} (y_e)$ Vecteur des variables expérimentales mesurées

$rss (J_{GM}^*)$ Résidu du critère de Gauss-Markov

$\phi_X (J_X)$ Critère d'optimisation X

Introduction

The Research & Development process in the pharmaceutical industry follows a long and complex course. First, key molecules responding to target needs are selected. Then, preclinical development comes: studies on toxicity, pharmacodynamics, pharmacokinetics and control of molecule formulation and production feasibility. Following this, clinical trials are conducted. From Phase I to Phase III, key molecule efficiency, side effects and behavior in the body are investigated on humans, starting from typically 20-100 volunteers for Phase I, then 100-500 for Phase II and 1000-5000 for Phase III. The drug is finally submitted to regulatory agencies for evaluation and registration before commercialization. Chemical development and drug production follow each development step and must meet the requirements for the drug by scaling up manufacturing. The complexity of phenomena (chemical reactions, hydrodynamics, heat and mass transfers) limits the amount by which laboratory production methods may be extrapolated, consequently the scaling-up can lead to the unexpected degradation of product quality and formation of by-products.

The development of kinetic models, and more generally of phenomenological models, is a way to ensure reliability in extrapolation and process modelling. However, the complexity of reaction systems involved, coupled with the fact that the number of species that can be followed up by analytical methods can be limited, generally means that several potential stoichio-kinetic models may be proposed. As a consequence, the experimental efforts (and the associated costs) to discriminate among the different stoichio-kinetic models and to correctly identify kinetics model parameters can be prohibitive, particularly in pharmaceutical chemistry.

In addition, the search and the selection for several potential stoichio-kinetic models, for example proposing various side reactions (i.e. different stoichiometric schemes), or including mass or heat transfer properties, is of crucial interest, since this could reduce the risks during the project development by giving tools to forecast eventual misfires. For example, a highly toxic by-product molecule can be in negligible quantity at lab-scale, but can appear to be predominant at semi-industrial one. In this case, the toxicological assessment will lead to stop the project, but in a downstream step, meaning after substantial investments. To avoid such configurations, a methodology based on the comparison of different stoichio-kinetic models should be absolutely implemented as it offers the advantage to check at the different stages of development which side effect could appear, and then to propose different associated models. In this way, the production of

a toxic by-product can be anticipated at earlier stage of development. To reach this objective, the use of advanced experimental tools and strategies is required to rationalize experimental data collection.

Experimental design strategies are interesting tools to face this challenge. They propose mathematical tools to find the best experiments to discriminate between several stoichio-kinetic models, thus reducing the experimental efforts and the risks during the project. Simultaneously, microstructured reactors become an alternative to classical batch reactors for kinetic data acquisition. The combination of experimental design strategy with microfluidic tools thus opens new perspectives in chemical reaction characterization. This is the answer proposed in this work, to face the challenges described above.

The advantages of microfluidic tools are reported in numerous works (Hartman and Jensen, 2009; Hessel, 2009; Jähnisch et al., 2004; Sinton, 2014). The low handled volumes guarantee economy of products, particularly critical for advanced pharmaceutical molecules, and a higher safety than in batch systems. The perfect control of the operating conditions (mixing, heat and mass transfer) is also a key point for kinetic studies. Indeed, unexpected phenomena (hot spots, side reactions) are limited, and the experimental window is enlarged to operating conditions inaccessible for batch reactors (short residence time, high concentration). Reliability and repeatability of experiments are also improved. Besides, flow chemistry and potential on-line analysis enable a partial automation of experimental procedure and a quick screening of operating conditions.

Experimental design is the second component of the strategy proposed in this work. The main feature of all the design procedures developed for stoichio-kinetic models, and generally for nonlinear models, is an optimization problem. The optimal design, also named model-based design, is based on criteria using information already acquired on the models. The nature of the criterion used depends on the experimental goal. The two main kinds of optimal design are devoted either to accurate estimation of model parameters or to model discrimination. The approach of model-based experimental design has been successfully applied in literature for some applications in heterogeneous catalysis in tubular reactors: hydrogenation of isooctane and oxidation of o-xylene (Froment, 1975), dehydrogenation of 1-butene (Dumez et al., 1977), synthesis of methanol from gas (Buzzi-ferraris and Forzati, 1984; Schwaab et al., 2008b, 2006), and oxidation of methanol (Galvanin et al., 2015). Other applications have been presented in bioengineering: in fermentation (Galvanin et al., 2007; Strigul et al., 2009; Ternbach et al., 2005), in enzymatic catalysis and in pharmacokinetics (Dette et al., 2005; Donckels et al., 2009; Galvanin et al., 2013; López-Fidalgo et al., 2008; Tommasi, 2009). Finally, a little number of applications have been published in fine chemistry: they concern the works of Atkinson et al. (1998) on reversible esterification, of Issanchou et al. (2003, 2005) on the

alkaline synthesis of n-amylacetate in liquid-liquid batch reactors, and of Mathieu et al. (2013) on the iodination of tyrosine on a multi-reactor experimental test. Both types of optimal design have been developed separately, since Box & Lucas (1959) for parameter estimation and Hunter & Reiner (1965) for model discrimination, or jointly since Hill et al. (1968), developing hybrid criteria or multiobjective optimization.

As its predecessors, the global objective of this work is to highlight the potential of optimal experimental design for comparison and selection of stoichio-kinetic models from a reduced number of adequate experiments. However, a particular attention will be here paid to some underestimated aspects of the construction of models. Firstly, the fact that the number of measurable species in a reactional system is limited stays a usual issue in industrial applications and has some consequences. The control of the identifiability of model parameters and of the discernibility of the competitive models becomes then essential and yet, these two structural properties of models are rarely evaluated in most of the works. This lack of information also limits the insight into the system that the experimenter can have, thus implying that the use of numeric tools becomes appreciated. For these reasons, the presented methodology will take into account the issues of discernibility and identifiability before focusing on the discrimination of various competitive stoichio-kinetics models, cases commonly encountered in fine chemistry. The other novelty of the optimal design proposed in this paper is to identify the experimental windows where the potential for model comparison is the best, and this before to emphasize on model parameter determination precisely.

All these points will be illustrated with a specific numerical study case, which will be described in Part II. Then, the experimental design strategy for model discrimination will be introduced in Section 3. The last section (section 4) will discuss the results obtained from the strategy applied on the study case; it will be also verified that the procedure does not depend on the set of preliminary experiments and is time-saving when compared to a classical factorial plan.

Part I: Study Case

I.1 Description of the problem

To illustrate purposes, a study case classically encountered in fine chemistry is chosen. It consists of an organic synthesis involving a well-characterized main reaction and an unknown by-product reaction which leads to an unidentified impurity. Depending on experimental conditions, a significant amount of impurity can be produced or not.

Let's assume that after some preliminary experiments, four propositions are postulated to explain and describe how this impurity can be produced. They are shown in Figure 17 where species 1 and 2 are the reagents, 3 is the target molecule, and 4i (i=a, b, c, d) are the possible by-products.

<u>Main reaction</u>			
$1 + 2 \rightarrow 3$			
<u>By-product formation</u>			
<i>Model A</i>	<i>Model B</i>	<i>Model C</i>	<i>Model D</i>
$1 + 2 \rightarrow 4a$	$2 + 3 \rightarrow 4b$	$2 \times 2 + 3 \rightarrow 4c$	$3 \rightleftharpoons 4d$

Figure 17 – Different reaction mechanisms proposed for the production of the species 3 and the formation of a by-product 4i (i = a, b, c, d)

These models are classical stoichio-kinetic models for reactions taking place in homogeneous phase: *model A* suggests a competitive reaction to form 4a. For *model B* and *model C*, a consecutive competitive reaction takes place, with a different stoichiometry for the two models. Finally, *model D* corresponds to a reversible consecutive dissociation of the target product 3. The challenge is here that species 4i will be considered as unmeasurable.

The aim of the methodology presented below will be to determine, in an efficient way, which model is the true one.

1.2 Establishment of the set of equations

The first step in the optimal experimental design procedure consists in establishing the set of equations characteristic of the system under test, which is based on mass balances inside the microreactor coupled with the stoichio-kinetics laws. For that, the following assumptions are made:

The microreactor behaves as a purely isothermal plug-flow reactor. The input reagents are perfectly mixed. Then, the concentration and yield profiles are directly determined from intrinsic kinetics (they are only dependent on residence time, or microreactor length).

Only the concentrations of the species 1, 2 and 3 are measured and will be thus considered in the optimal design procedure as the experimental responses. The fact that the impurities 4i are not measured adds clearly a difficulty, but it reproduces a classical configuration in fine chemistry industry.

For any case, the reaction rates are expressed from equation (89):

$$r_i = \exp(\kappa_i + E_i/T) \times \prod_k^{reagents} [C_k]^{n_{k,i}} \quad (89)$$

with $\kappa_i = \exp(k_i^0), E_i = \frac{E_{ai}}{R}$

Where κ_i and E_i are the kinetic parameters of the reaction i which correspond to the reparametrized frequency factor (k_i^0) and activation energy (E_{ai}) from the Arrhenius law, C_k the molar concentration of a reagent k and $n_{k,i}$ its associated kinetic order for the reaction i , taken as the stoichiometric coefficient of the reagent k for the reaction i . T is the medium temperature and R the ideal gas constant.

Based on these assumptions, the following steady-state mass balances can be written, enabling to describe the variation of the concentration $[C_k]$ of each chemical component k along the microreactor:

$$\frac{d[C_k]}{dz} \cdot \langle u_z \rangle = \frac{d[C_k]}{dt} = \sum_i^{reactions} \nu_{k,i} \times r_i \quad (90)$$

Where z is the axial position along the microreactor, t the residence time in the microreactor, $\langle u_z \rangle$ the mean flow velocity along the axial direction z , and r_i the rates of the reactions involving the species k with a stoichiometric coefficient $\nu_{k,i}$.

I.3 Generation of the experimental data and operating domain

In this paper, the “experimental” data are numerically generated with a predetermined stoichiometric model. *Model A*, which is a strictly competitive model, has been chosen for this task. Let us note that this implies that the experimental design strategy implemented is supposed to lead to the elimination of the three other models (*models B, C and D*). A random error, following a normal law with zero mean and a given standard deviation σ , has been then added to generate the experimental errors observed on experimental measurements.

In this study, it will be considered that the experimental parameters that are modified for the experimental data procedure are residence time (t), temperature (T) and initial concentration ratio of the species 1 and 2 ($[2]_0/[1]_0$). The ranges considered are reported in Table 1. The measured experimental variables will be the output concentrations of the species 1, 2 and 3, and it will be assumed that no information is available on the by-product produced during the synthesis.

Table 1 – Experimental domain

Temperature (K)	Residence time (s)	$[2]_0/[1]_0$
340-450	20-1000	0.2-5

Part II: Experimental design strategy

II.1 Description of the overall process

The aim of the optimal experimental design strategy is to find the best stoichio-kinetic model among several models in competition, while optimizing the number and the quality of the experiments used. The process that has been implemented to achieve this goal is composed of successive steps depicted in Figure 18.

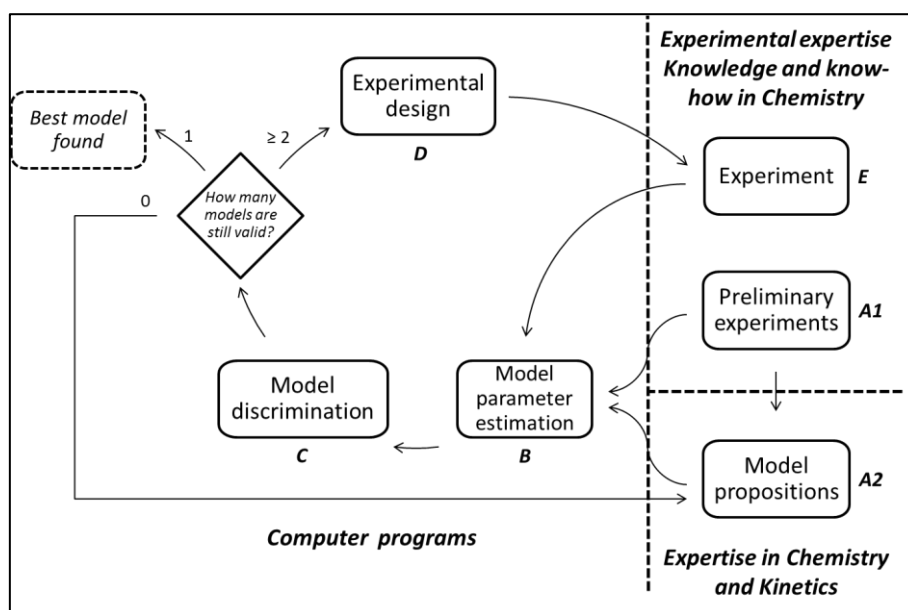


Figure 18 – Sequential procedure of experimental design for model discrimination

From the preliminary experiments (step A1), some stoichio-kinetic models can be proposed (step A2). Then the parameters of all models are identified (step B) and the model accuracy compared (step C). If several models remain valid, the experimental design step (step D) generates the best experiment to discriminate the remaining models. Once this experiment is performed (step E), the iterative process (B-C-D-E-B-...) continues until only one model allows fitting all the experiments, or if no new experiment allows model discrimination anymore. Each step will be now described in detail.

II.1.1 Steps A1 and A2 – The preliminary steps

The first step consists of carrying out several preliminary experiments. They give information on the system and thus enable different statements to be made, related for example to the experimental parameters influencing the reactions, or to the variation of the species concentrations. Depending on the complexity of the chemical system, several stoichio-kinetic models can then be proposed. Once

the models are selected, their properties should be verified in terms of identifiability and discernibility, and this before making any additional experiments. This procedure is detailed in section 3.2. Finally, the preliminary experiments can be used to make a first identification of the model parameters.

II.1.2 Step B – Model parameter identification

The iterative process starts with this step. The process for estimating the kinetic model parameters (κ_i and E_i) is implemented after each new experiment. The parameters are determined by minimizing a classical sum of square estimator called the Gauss-Markov estimator Φ_{GM} , given in equation (91).

$$\phi_{GM}(\theta) = \frac{[y_m(\theta, \xi, t) - y_{exp}(\xi, t)]^T [y_m(\theta, \xi, t) - y_{exp}(\xi, t)]}{\sigma(\xi, t)^2} \quad (91)$$

Where y_m and y_{exp} represent the model and experimental responses respectively (i.e. the concentrations $[C_k]$), θ the kinetic model parameters, ξ the experimental variables, and t the residence time. $\sigma(\xi, t)$ is the standard deviation of the experimental response; even if the expression σ strictly depends on each sample, it will be considered as a constant. The use of σ reduces the influence of noisy data and normalizes data dimensions (necessary if, for example, temperature and concentration are both experimental responses).

II.1.3 Step C – Model discrimination

The Gauss-Markov residual, namely the minimized value of ϕ_{GM} once the parameters are identified, can be directly used to evaluate model adequacy. Indeed, assuming that the experimental errors follow a zero mean normal distribution, the Gauss-Markov residual is a sample of the χ^2 distribution with a degree of freedom corresponding to the total number of samples minus the number of model parameters (Dumez et al., 1977). So the χ^2 statistic distribution can be used to evaluate the adequacy of each model, comparing the residual sum of squares with the χ^2 sample value. A model is considered inadequate if its residual r_{ss} (Residual Sum of Squares) is significantly higher to its associated χ^2 value.

II.1.4 Step D – Experimental design

Once the inadequate models are removed, new experiments are required to be able to discriminate between the models still in competition. The basic idea of optimal design methodology is to use the information already acquired about the models, to look for the experimental conditions where the

model responses are the most different between each model. In this way, some of the remaining models will possibly not fit with experimental data anymore. In practice, a mathematical criterion ϕ is used to compare model responses. Hunter & Reiner (1965) proposed the simplest criterion shown in equation (92).

$$\phi_{m_1, m_2}(\xi, t) = [y_{m_1}(\xi, t) - y_{m_2}(\xi, t)]^T [y_{m_1}(\xi, t) - y_{m_2}(\xi, t)] \quad (92)$$

Where y_{m_1} and y_{m_2} are the responses of two different models, m_1 and m_2 , to discriminate.

However, many extended criteria have been developed since, to take into account specific experimental or mathematical considerations like experimental error or model prediction error (Hunter and Reiner, 1965; Atkinson and Fedorov, 1975; Buzzi-ferraris and Forzati, 1983; Schwaab et al., 2006, 2008; Donckels et al., 2009). More details are given in section II.3.3.

II.1.5 Step E- Implementation of the new experiment and iteration

The experiment proposed by the experimental design methodology is then carried out. After, the iterative process starts again, including the steps of model parameter identification and model evaluation. In this way, it is expected that thanks to the new experiment, some models could be removed. Finally, the procedure continues until just one model still fits with experimental data or until it is not possible to discriminate between the remaining models.

This sequential aspect of optimal design strategy offers interesting possibilities. Indeed, if after some iterations, it appears that the set of proposed models is not satisfying, modified or new models can be added to the initial base of models. This constitutes a powerful tool which enables to use the information acquired after each new experiment to propose into the selection procedure more accurate models if needed.

II.2 Identifiability and Discernibility properties of models

The validation of these mathematical properties is an essential step before implementing any experimental design strategy, as it can become critical, particularly when the number of measured species is limited compared to the total number of species involved (this is a common situation for industrial applications as it is often difficult to get quantitative analysis data for all components).

This validation consists in checking that kinetic parameters of all the proposed models are identifiable and then that all the models are discernable. These two properties are defined below.

Definition 1: Given a model structure $M(\cdot)$ and the associated space of parameters Θ , the model $M(\theta)$ with $\theta \in \Theta$ will be identifiable only if the proposition (93) is valid (Walter and Pronzato, 1994)

$$\forall (\theta, \theta') \in \Theta^2 \quad M(\theta) = M(\theta') \Rightarrow \theta = \theta' \quad (93)$$

Definition 2: Given two model structures $M_1(\cdot)$ and $M_2(\cdot)$, and their associated space of parameter Θ_1 and Θ_2 respectively, the models $M_1(\theta)$ and $M_2(\theta')$ with $\theta \in \Theta_1$, and $\theta' \in \Theta_2$, will be discernable only if the proposition (94) is valid (Ollivier, 1990)

$$\forall \theta \in \Theta_1 \quad \forall \theta' \in \Theta_2 \quad M_1(\theta) \neq M_2(\theta') \quad (94)$$

In other words, a non-identifiable model could provide the same response with several (even an infinity) sets of parameters, and two non-discernable models will give the same response and could not be differentiable.

Several methods have been developed to verify identifiability and discernibility. The most used methods are the linearization method (Grewal and Glover, 1976), the similarity transformation method (Vajda and Rabitz, 1989) and the Taylor series development method (Pohjanpalo, 1978). A detailed description of all these latter is also given by Ollivier (1990) and by Walter and Pronzato (1993). In this work, the Taylor series approach is used because of its simplicity. The model response can be then represented with a Taylor series expansion in a time interval $[0, t_T]$ as following in equation (95).

$$y_m(t, \theta) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{a_n(\theta)}{n!} (t)^n \quad (95)$$

With:

$$a_n(\theta) = \frac{d^n [y_m(t=0, \theta)]}{dt^n} \quad (96)$$

Where $a_n(\theta)$ are the Taylor coefficients: the evaluation of the n^{th} derivative of the model response with time, at zero time and for the set of model parameters θ .

Now, a sufficient condition to prove the identifiability of a model $M(\theta)$ is to demonstrate the proposition (97):

$$\forall (\theta, \theta') \in \Theta^2 \quad a_n(\theta) = a_n(\theta') \Rightarrow \theta = \theta', \text{ for } n = 0, 1, 2, \dots, n_{\max} \quad (97)$$

Where n_{\max} is generally a low integer to keep low calculation needs.

In a similar way, the sufficient condition to show the discernibility between two models $M_1(\theta)$ and $M_2(\theta')$ is the demonstration of proposition (98):

$$\forall \theta \in \theta_1 \nexists \theta' \in \theta_2 \ a_{n,1}(\theta) = a_{n,2}(\theta') \Rightarrow \theta = \theta', \text{ for } n = 0, 1, 2, \dots, n_{max} \quad (98)$$

Once the structure properties of all the models are checked, the kinetic parameters can be identified. The model adequacy can be then evaluated, the models selected, and the step of optimal experimental design implemented to find a new experiment if necessary.

II.3 Criteria for optimal design strategy

II.3.1 Criteria

The first design criterion has been proposed by Hunter et al. (1965) for two model discrimination. It is based on a comparison of the model responses with a quadratic criterion (equation 92) which is maximized depending on the experimental variables (residence or sampling time mostly). This enables the residence time where the two models have the most divergent response to be found. So if one of the models follows the experimental response at this residence time, the other cannot, and is thus rejected.

This design criterion has been modified and improved by several other research groups afterwards. Hunter and Reiner (1965) have themselves modified the latter criterion by taking into account the experimental error (equation 99).

$$\phi_{m1,m2}(\xi, t) = \frac{[y_{m1}(\xi, t) - y_{m2}(\xi, t)]^T [y_{m1}(\xi, t) - y_{m2}(\xi, t)]}{\sigma(\xi, t)^2} \quad (99)$$

The advantage of this criterion is to avoid proposing experimental conditions for which the experimental errors are too important. For that, it uses the variance of the experimental error σ^2 .

The next criterion has been proposed by Buzzi-ferraris & Forzati (1983):

$$\phi_{m1,m2}(\xi, t) = \frac{[y_{m1}(\xi, t) - y_{m2}(\xi, t)]^T [y_{m1}(\xi, t) - y_{m2}(\xi, t)]}{(2\Sigma(\xi, t) + \Omega_{m1}(\xi, t) + \Omega_{m2}(\xi, t))} \quad (100)$$

Where Ω represents a covariance matrix on model prediction errors, and Σ the covariance matrix on experimental response errors. It is common to consider Σ as a diagonal matrix of the σ_i^2 of each experimental response i .

This criterion includes the uncertainty on model prediction, which is estimated using Σ and the model prediction error covariance matrix Ω_i for each model i . Details on estimation of Ω are given later in this section. The idea of this criterion is to remove regions of the experimental domain in which the model predictions are too poor to enable discrimination of the two models.

Schwaab et al. (2008) and Donckels et al. (2009) simultaneously proposed to modify the Buzzi-Ferraris criterion. The approach consists in including the expected model prediction covariance matrix Ω associated to the new experiment (that is predicted with the actual estimation of the model parameters), before the experiment is performed. The experimental responses and the associated matrix Ω are “anticipated” using information already acquired on models, explaining thus why it has been called the “anticipatory approach” by Schwaab et al. (2008) and Donckels et al. (2009). These authors have shown that using the predicted values of the model prediction uncertainty, the number of experiments necessary to discriminate between the models can be reduced and the resulting experiments often enable a better estimation of model parameters at the same time (Alberton et al., 2011).

All the latter criteria have been developed to compare two models. When more than two models are in competition, the classical method consists in calculating a global criterion, function of the pairwise criteria. For that, Buzzi-Ferraris & Forzati (1990), Schwaab et al. (2006) and Donckels (2009) have proposed three strategies: (i) to calculate and maximize the average or the sum of all the pairwise criteria, that was firstly proposed by (Dumez et al., 1977), (ii) to maximize the highest pairwise criteria, (iii) to maximize the smallest of the pairwise criteria. In the present study, the criterion in equation (101) will be chosen: the designed experiment performed will be then the one associated to the highest pairwise criterion. By this way, it is almost sure that at least one model will be eliminated after the experiment, or in other words, the designed experiments that cannot discriminate any models are eventually avoided.

$$\Phi_G(\xi, t) = \max_{i,j} [\phi_{i,j}(\xi, t)] \quad (101)$$

II.3.2 Comparison of the different criteria

In this work, the Buzzi-Ferraris criterion (equation 6) will be used because, as shown by Donckels et al. (2012), this is the most conservative of the four approaches. In other words, it always succeeds to find the best model. To demonstrate that, Donckels et al. (2012) have applied 150 times the discrimination procedure, with 5 different series of initial experiments, repeated 30 times each and for all the criteria. The success of the strategy was 100 % for Buzzi-Ferraris criterion, 89 % for the

anticipatory one, 85% for the modified Hunter & Reiner one and 97% for the original Hunter & Reiner one.

II.3.3 Calculation of parameter estimation error covariance matrix Φ , and model prediction error covariance matrix Ω

There are different methods to calculate the parameter estimation error covariance matrix Φ . The Monte-Carlo methods are the first well-known methods. The idea is to use the model parameters evaluated from experimental data to generate a sufficient amount of synthetic data. Gaussian noise is added, which is close to the real experimental error variance. Then, all these data enable the estimation of the mean and covariance of the model response. The Jackknife and Bootstrap methods are the most common Monte-Carlo methods (Efron, 1981; DiCiccio and Romano, 1988).

Another way to estimate Φ is by its statistical estimation. The last works on experimental design applied to non-linear models have used this method for the estimation of Φ (Buzzi-ferraris and Forzati, 1983; Sedrati et al., 1999; Issanchou et al., 2003; Schwaab et al., 2008; Donckels et al., 2009). The more efficient an estimator is, the smaller its matrix Φ will be. But there is a lower limit to the Φ value, characterized by the Cramer-Rao inequality: $\Phi \geq M_F(\theta^*)^{-1}$ where M_F is called the Fisher Information Matrix. This inequality asymptotically tends to be an equality if the estimator is efficient and without bias (like the Gauss-Markov estimator which is used in this work). While it is very difficult to estimate Φ , M_F remains easier to calculate with some hypothesis detailed by Issanchou (2002). Then, M_F is used as an approximation of Φ . The general definition of M_F is:

$$M_F = E \left\{ \left[\frac{\partial}{\partial \theta} \ln f_y(y|\theta) \right] \left[\frac{\partial}{\partial \theta} \ln f_y(y|\theta) \right]^T \right\} \quad (102)$$

Where $f_y(y|\theta)$ is the density function of the model response y , with θ fixed, and E the mathematical expectation.

For nonlinear models with a Gaussian noise, M_F can be calculated following equation (103) (Donckels et al., 2009):

$$M_F = \sum_{\substack{\text{experiments,} \\ \text{samples}}} \frac{dy_m}{d\theta} \Sigma^{-1} \frac{dy_m}{d\theta}^T \quad (103)$$

Where $dy_m/d\theta$ is the sensitivity of the model to its parameters. This equation is also an approximation of the hessian of the Gauss-Markov estimator, thus increasing the interest of the use

of this estimator for parameter identification. Indeed, numerical tools for hessian calculation can be used in a first approximation.

In this work, the statistical method is preferred because Monte-Carlo methods need a very large amount of calculation while M_F is easy to calculate. Moreover, using the Gauss-Markov estimator, a good approximation of Φ is ensured with M_F .

The Buzzi-Ferraris and the anticipatory criteria require the knowledge of the model prediction error covariance matrix Ω . The matrix $\Omega(\xi^*, t^*)$ of one new experiment with experimental conditions ξ^* and at time t^* is given by Donckels et al. (2009):

$$\Omega(\xi^*, t^*) = \frac{dy_m(\xi^*, t^*)}{d\theta} \cdot M_F^{-1} \cdot \frac{dy_m(\xi^*, t^*)}{d\theta}^T \quad (104)$$

Where M_F is the Fisher Information Matrix calculated from all the existing experiments and $dy_m/d\theta(\xi^*, t^*)$ the model sensibility matrix at (ξ^*, t^*) . If there are many samples t_k^* in one experiment, the model prediction error covariance matrix Ω_m used for the Buzzi-Ferraris criterion becomes (Donckels et al., 2009):

$$\Omega_m(\xi^*, t^*) = \sum_k^{samples} \frac{dy_m(\xi^*, t_k^*)}{d\theta} \cdot M_F^{-1} \cdot \frac{dy_m(\xi^*, t_k^*)}{d\theta}^T \quad (105)$$

Where t^* is the vector of residence times t_k^* of the new experiment.

For the anticipatory approach of Schwaab et al. (2008) and Donckels et al. (2009), the M_F expression is modified as M_F^* :

$$M_F^* = M_F(\xi_E) + M_F(\xi_{E+1}) \quad (106)$$

Where $M_F(\xi_E)$ is the common Fisher Information Matrix and $M_F(\xi_{E+1})$ the Fisher Information Matrix of experiment $E+1$, but calculated with model parameters identified from experiments 1 to E . $M_F(\xi_{E+1})$ represents the expected information content of the new experiment $E+1$.

Another family of criteria has been developed (Box and Hill, 1967; Reilly, 1974) and used (Sedrati et al., 1999). Without going into details, these methods are based on information theory and the notion of "entropy", and proposed a Bayesian approach. However, various research groups (Dumez et al., 1977; Atkinson, 1978) have shown that there is no real systematic difference between experimental plans designed with Box and Hill's criterion or with Hunter and Reiner's one. Besides, several drawbacks of the "entropy" approach have been highlighted in details in Buzzi-ferraris and Forzati, (1983), in Buzzi-Ferraris and Manenti (2009) and in Froment and Mezaki (1970). As a consequence,

the criteria derived from Hunter and Reiner's approach remain more interesting because of the complexity of the entropy approach.

II.4 Numerical methods

As kinetic laws and associated reactor models are generally strongly nonlinear, parameter identification and design criterion optimization require adapted optimization algorithms. For the first parameter identification, an evolutionary algorithm (Ardia et al., 2011) is used as the robustness of this family of algorithm tends to limit the problems associated with parameter initialization. Then, for parameter identification following the new experiments, the Levenberg-Marquardt method is used (Marquardt, 1963; More, 1978). Indeed, the parameters are known and their values do not change significantly with new experimental data, so a more efficient but less robust optimization algorithm is more appropriate. For the optimization of Buzzi-Ferraris criterion, the evolutionary algorithm is also used.

Reactor models also generally induce the resolution of differential equations systems. For that, an integrated package of the software *R*, solving ordinary differential equations, is used (Petzold, 1983). The software proposes many classes of solving methods included in a program which automatically chooses the best method depending on the system of differential equations.

Part III: Results and discussion

The methodology proposed in section 3.1 is now applied on the study case presented in section 2.

Four preliminary experiments are carried out (Table 2), enabling a first estimation of the kinetics parameters for each model. The estimated parameters are the Arrhenius-like parameters proposed in equation (89), namely κ_i and E_i . Figure 19 presents the profiles of concentration for species 2 and 3, obtained for each model. The generated “experimental” data are also reported in the figure.

Table 2 – Experimental conditions for the initial generated “experiments”

Experiment	Temperature (K)	Residence time (s)	$[2]_0/[1]_0$	$[3]_0$ (mol.L ⁻¹)
1	340	510	1.1	0.5
2	340	1000	1.1	0.5
3	395	20	1.1	0.5
4	395	510	1.1	0.5

Firstly, it is important to note that, even if species 3 is a product, its initial concentration is not set at zero. This is due to the fact that the parameter identification of *model D* needs $[3]_0$ non equal to zero. It comes from kinetic parameters of the reverse reaction, giving 3 with 4d, that cannot be estimated without this condition. This shows that the issues related to parameter identification and model discrimination can lead to operate in experimental conditions uncommon for synthesis applications (for example with a non-null initial concentration of the main product). For illustration purpose, the test of *model D* identifiability is detailed in annexes. Identifiability of the other models as discernibility between models are not problematic and consequently not detailed in the paper.

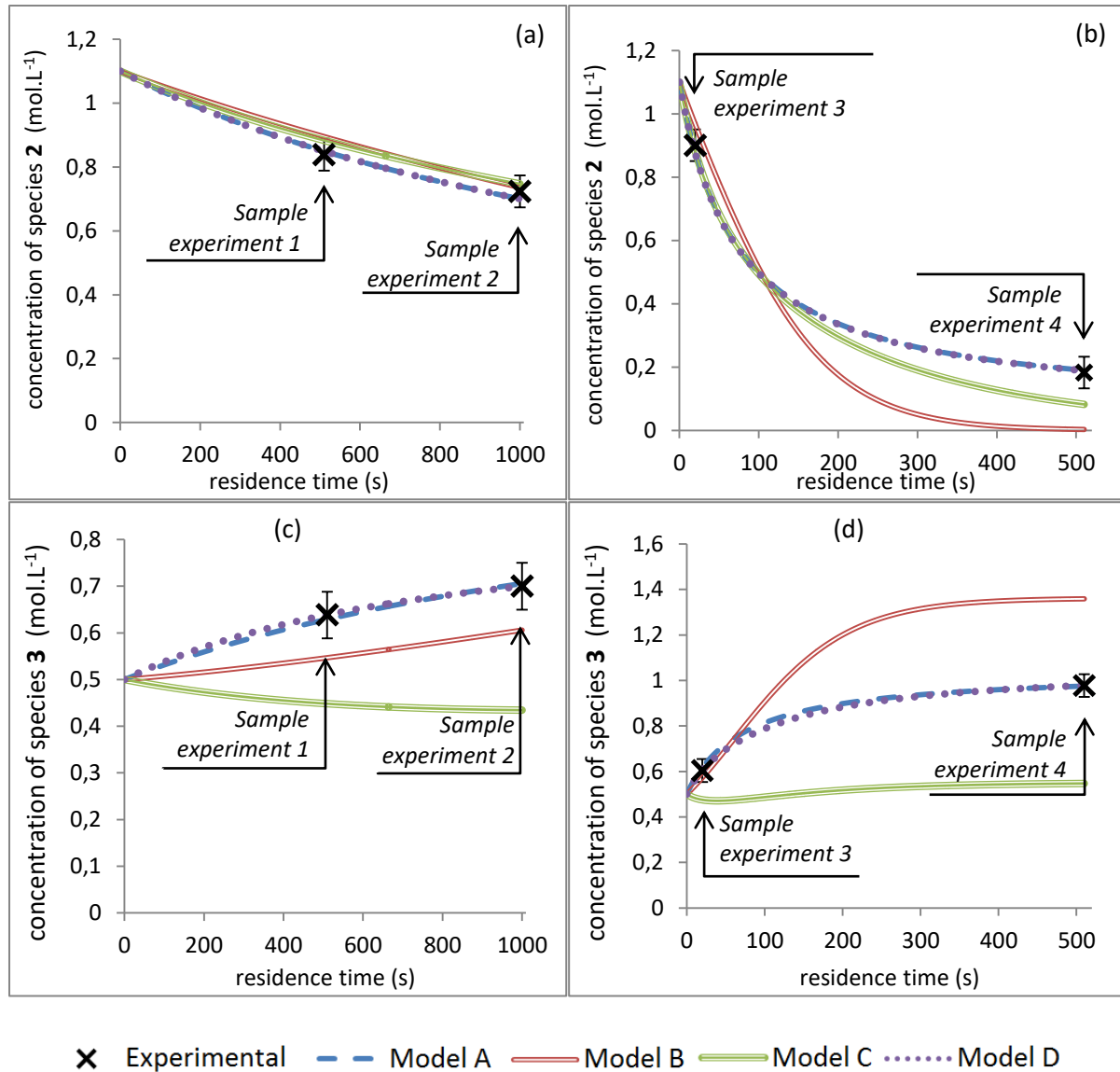


Figure 19 – Concentration profiles of species 2 and 3 calculated for each model and “experimental” data. As “experiments” 1 and 2 just differ in residence time, the same profiles are used (figure 19(a) and 19(c)). As “experiments” 3 and 4 just differ in residence time, the same profiles are used (figure 19(b) and 19(d)).

As experiments 1 and 2 and experiments 3 and 4 only differ by the residence time (see table 2), the concentration values of the different species are plotted on the same graph. From Figure 19, it can be observed that *model A* and *model D* give similar profiles, both close to the “experimental” concentrations obtained from the preliminary experiments, whereas *model B* and *model C* do not fit at all. The challenge of the design methodology is then to find which new experiments are able to discriminate between *model A* and *model D*. For illustration purposes, all the models are kept for the first designed experiment, even if it is already clear that *model B* and *model C* are not adequate.

Figure 20 illustrates the effect of each designed “experiment” on the adequacy of each model. As the adequacy test is based on the comparison between the Gauss-Markov residual rss and the χ^2 distribution, the ratio between the two is represented on the figure. The 5th experiment corresponds

to the first designed “experiment”. The inadequacy of *model B* and *model C* is shown again. All the models are taken into account and therefore the discriminatory criterion (Buzzi-Ferraris one) leads to the elimination of the worst model, according to equation (101). Thus, this experiment heightens discriminatory potential of the bad models (*B* and *C*). This is exactly what is shown in Figure 20 with the increase of rss/χ^2 of *model B* and *model C* and stagnation of rss/χ^2 of *model D*, for experiment n°5 (first designed “experiment”). Once *model B* and *model C* are eliminated by the discrimination process, the designed “experiments” n°6 and n°7 enable the elimination of *model D* and thus the validation of *model A*, the true one in this case as it has been considered for “experimental” data generation.

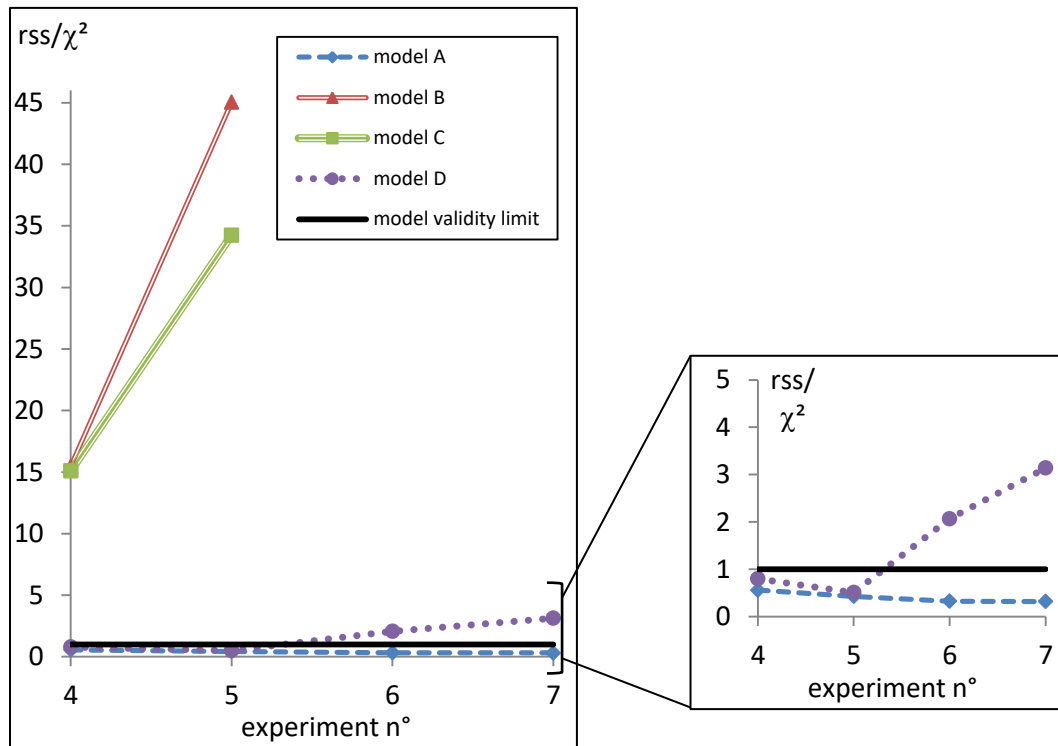


Figure 20– Adequacy test based on χ^2 distribution (see section 3.1). An adequate model has test value under 1 which tends to decrease. 1st validity test is made after the 4 first “experiments”.

Table 3 – “Experimental” conditions of the new designed experiments

Experiment	Temperature (K)	Residence time (s)	$[2]_0/[1]_0$	$[3]_0$ (mol.L ⁻¹)
5	395.6	1000	2	0.5
6	395.1	193	0.2	0.5
7	395	172	0.2	0.5

The experimental conditions associated with the new “experiments” are reported in Table 3. It can be observed that the reaction temperature remains almost the same, thus meaning that temperature is not a key experimental parameter to discriminate between models.

Experiment n°5 (the first designed one) is found by the methodology for its potential to discriminate between *model B* and *model C*. It corresponds to the maximal residence time (1000 s) and maximal stoichiometric ratio. The relevancy of such a result is easy to demonstrate. As the limiting reagent is 1, when it is completely consumed (in other words, for a long residence time), some of the species 2 remains. Then if the species 1 participates in the side reaction as described by *model A*, all the reactions will stop, whereas if 1 does not participate as described by *model B* or *model C*, then the side reaction will continue. In other words, the two kinds of models cannot give the same response to this experiment; that is why it should be decisive. For *model D*, the equilibrium of the side reaction is compatible with the two behaviors.

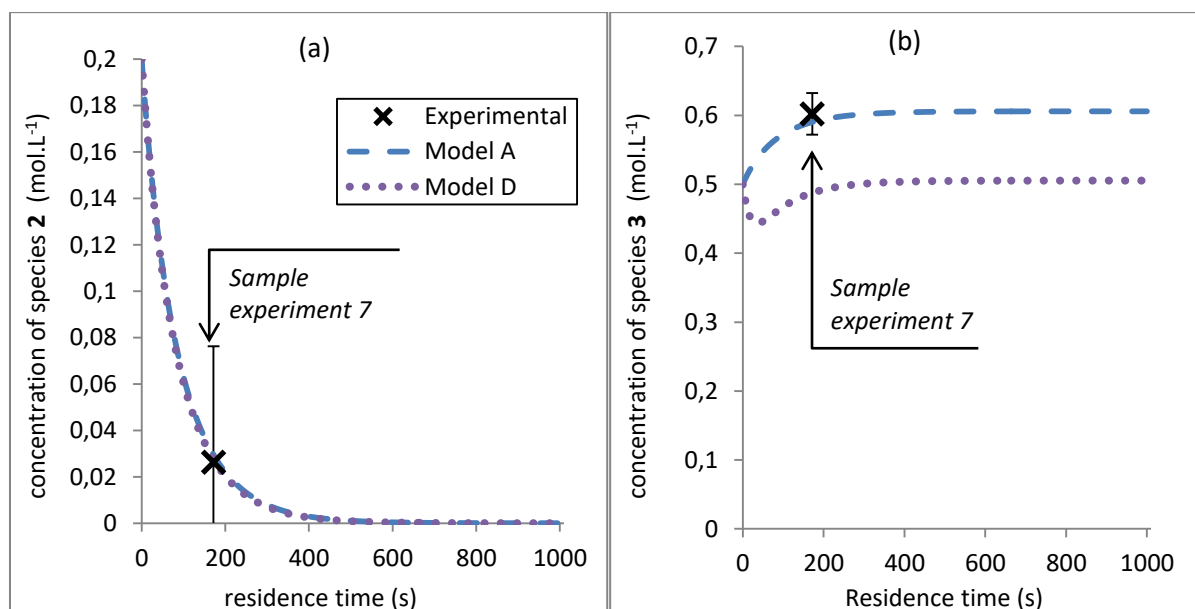


Figure 21 – Concentration profiles of species 2 and 3 calculated for each model and in the conditions of the “experiment” n°7.

As reported in Table 3, experiments n°6 and n°7 are close in terms of operating conditions and completely different from completely different from the experiment n°5: the residence time is short and the initial concentration ratio is at the concentration ratio is at the minimum, with the species 1 in excess. These conditions are defined by the design procedure the design procedure to discriminate between model A and model D, as the other models (B and C) have already been removed. Figure 21Figure 21 – Concentration profiles of species 2 and 3 calculated for each model and in the conditions of the “experiment” n°7.

shows that the concentration of 3 is the determining response for the discrimination. Concerning the result of 193 s for the optimal residence time, the initialization value for the residence time implemented in the algorithm is set at 20 s to give priority to the shortest times, now the difference

in model responses on concentration of 3 is constant after 193 s (figure 21(b)). Thus the discrimination criterion stays constant within residence time from this value, and the algorithm keeps this value for the optimum residence time. Concerning the choice of the optimal initial concentration ratio, for *model A*, the species 3 is not consumed, so for a very low initial concentration ratio, the profile corresponds to an increase of the concentration of 3, stopped by the disappearance of 2. For *model D*, the low initial concentration of 2 significantly reduces the influence of the main reaction on the global kinetics; the main reaction cannot initiate the production of 3, as for *model A*; the reversible reactions lead the production/consumption of 3.

These findings show that the methodology leads to efficiently discriminate the different models and to choose the more adequate one, while implementing a reduced number of relevant experiments.

In order to verify that the set of initial experiments does not influence the results of the discrimination process, the strategy has been repeated with other sets of preliminary experiments (Table 4).

Table 4 – Different sets of preliminary “experiment” to begin the discrimination procedure

Set	Exp.	Temperature (K)	Residence time (s)	$[1]_0/[2]_0$	$[3]_0$ (mol.L ⁻¹)
2	1	340	20	1,1	0.5
	2	395	20	1,1	0.5
	3	450	20	1,1	0.5
	4	340	510	1,1	0.5
3	1	340	20	1,1	0.5
	2	395	20	1,1	0.5
	3	450	20	1,1	0.5
	4	340	510	1,1	0.5
4	1	395	20	1,1	0.5
	2	340	20	1,1	0.5
	3	340	1000	1,1	0.5
	4	450	20	1,1	0.5
5	1	340	20	1,1	0.5
	2	395	20	1,1	0.5
	3	450	20	1,1	0.5

Table 5 – Experimental conditions of the new designed “experiments” for each set of preliminary experiments. * indicates that “experiments” are chosen for discrimination between models A, B, C and D, ** for model A and model D only.

Set	Exp.	Temperature (K)	Residence time (s)	$[1]_0/[2]_0$	$[3]_0$ (mol.L ⁻¹)
2	5*	387,5	1000	2	0.5
	6**	416	20	0.2	0.5
	7**	450	1000	0.2	0.5
3	5*	450	20	2	0.5
	6*	393.9	20.1	2	0.5
4	5**	442	20	0.2	0.5
	6**	412	20	0.2	0.5
5	4*	362	1000	2	0.5
	5**	450	150	0.2	0.5

The results obtained are globally similar for all trials. *Model B* and *model C* are rejected after 4 “experiments” and *model D* after 5 to 7 “experiments”. When the four models are included in the procedure, a high stoichiometric ratio is always proposed by the strategy. When only *model A* and *model D* are still in competition, the minimal initial concentration ratio is always proposed. On the contrary, for the residence time and the temperature, the results are not so distinct. It appears that there are two interesting domains for residence time (20-150 s and 1000 s), and a temperature always high but varying for each “experiment”.

These findings clearly demonstrate that the efficiency of the experimental design strategy (i.e. both in terms of model discrimination and number of required experiments) is not much influenced by the preliminary data acquisition.

At last, the potential of the optimal design strategy implemented in terms of time saving will be illustrated. For that, let's assume that the experimenter will define “experiments” following a logical plan as a factorial plan. Note that there is theoretically no real interest in using such plan for experimental design with nonlinear models; since it is optimized for the choice of experiments to model phenomena throw linear and polynomial models. The objective is here to show what happens for model discrimination if experiments are implemented regularly on the experimental range without taking into account information on models. The sets of factorial designs proposed correspond to series of experiments at 3 levels for each experimental variable (the maximum, minimum and average value on the range, see Table 1). For comparison purpose, five sets of factorial plans have been tested, each one being modified to have the same initial experiments that the five

sets of designed experiments of the previous section. Then, the next experiments follow rigorously a factorial plan. These plans are presented in Appendice B. Each plan is composed of 27 (3^3) experiments. Even if each one leads to the selection of *model A* over the other, more than 4 times more experiments are needed compared to the optimal designed experiments.

For purposes of comparison with the optimal design procedure, after each experiment of the factorial plan, the model parameters of all the models are estimated, and the adequacy test is done. Figure 22 shows the evolution of the adequacy test for *model D*, the most difficult model to eliminate, for the first half of the sets of factorial plans. Most of the sets cannot lead to the elimination of *model D* after 13 experiments, being twice more than for optimal design. Just one set of experiments, which makes an exception, needs 6 experiments as for designed experiments. This is due to the sequencing of this set which gives by chance the relevant experiments, i.e. the ones close to the designed experiments, at the beginning of the set. This comparison with factorial plan confirms that experimental design strategy enables to discriminate various stoichio-kinetics models while reducing experimental efforts.

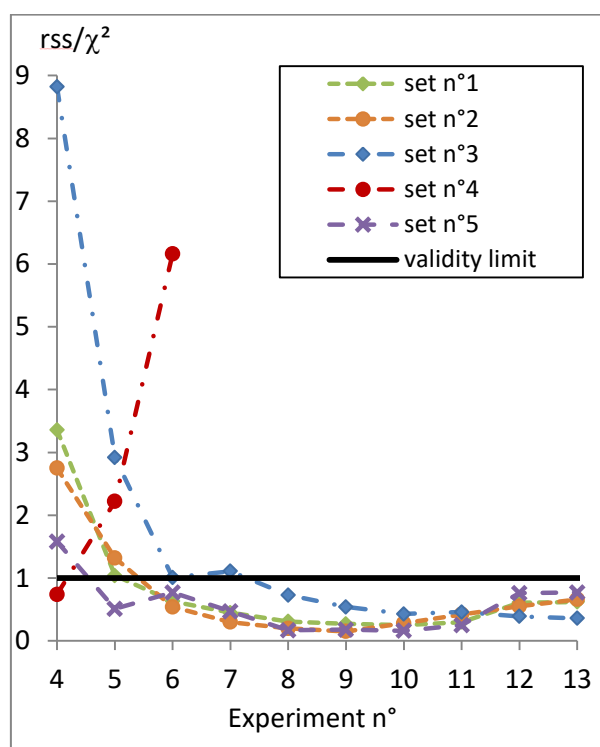


Figure 22 – Validity test of model D, based on χ^2 distribution (Cf. section 3.1), after each experiment, for the first half of each set of factorial plan. A valid model has test value under 1 and tending to decrease. 1st validity test is made after the 4 first experiments

Conclusion

The combination of model-based experimental design strategy with the use of microfluidic tools appears clearly as a promising answer to the specific needs of fine chemistry and pharmaceutical industries, namely: (i) to obtain strong and reliable stoichio-kinetic models for rapid scaling-up and reduction of extrapolation deviation and associated risks, (ii) without requiring prohibitive experimental efforts, (iii) taking in account the fact that only a limited number of species are analytically measured (unidentified products, analytical method complexity), (iv) reduced consumption of chemicals and enlargement of the experimental window in terms of operating conditions. Indeed, model-based design enable to select the most relevant experimental sets for model discrimination, which are not instinctive for a chemist, because often far from the optimal conditions regarding the chemical yield or conversion.

The objective of this work was to highlight the interest of model-based experimental design strategy for stoichio-kinetic models discrimination. For that, a numerical study case was considered, consisting in a reactional system classically encountered in pharmaceutical industries, involving an impurity which is not measured; various models could be thus initially postulated to describe how this impurity is produced. The strategy implemented allowed to check the issues about structural properties of models due to the lack of measurement information, and to consequently adjust the experimental conditions to assure the correct estimation of model parameters. Then, based on the use of advanced criteria, the strategy lead to an efficient selection of the most accurate model with a reduced number of experiments, while determining at the same time the parameters of the kinetics laws that may be directly integrated in the reactor engineering step for scale up operations.

In the future, the efficiency of the present strategy will be demonstrated with experimental study cases for which assuming monophasic plug-flow microreactors remains valid. In a second time, the strategy will be extended to more complex cases, especially those involving coupled phenomena like heat or mass transfers.

Appendix A – identifiability test of *Model D*

The rigorous test of identifiability of *Model D* with the Taylor series method is shown below; the system (A.1) represents the exact formulation of *Model D*.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d[1]}{dt} = \frac{d[2]}{dt} = -k_1[1][2] \\ \frac{d[3]}{dt} = +k_1[1][2] - k_2[3] + k_3[4] \\ \frac{d[4]}{dt} = +k_2[3] - k_3[4] \\ [1]_0 \neq 0 ; [2]_0 \neq 0 \\ [3]_0 = c \\ [4]_0 = 0 \\ y_m = ([1], [2], [3]) \\ k_i = \exp(\kappa_i + E_i/T) \end{array} \right. \quad (107)$$

The identification test will be executed considering temperature kinetic parameters k_i for simplicity matters. Indeed, once the k_i are identifiable, it is trivial to demonstrate that experiments at two different temperatures enable to identify the κ_i and E_i of the reparametrized Arrhenius law (equation A.2) from the k_i

$$k_i = \exp(\kappa_i + E_i/T) \quad (108)$$

Initially the initial concentrations of the species 3 is considered set at zero. In this case, and if we do not consider the temperature influence, the system (A.3) represents the a_n coefficients of the Taylor series associated to *Model D* with $n = 0, 1, 2$. It is clear than it is impossible to identify k_3 since the parameter does not appear in the system. Consequently *Model D* is not identifiable in these conditions.

$$\begin{aligned}
 a_0(k) &= \begin{pmatrix} [1]_0 \\ [2]_0 \\ [3]_0 \end{pmatrix} \\
 a_1(k) &= \begin{pmatrix} \frac{d[1]}{dt}(t=0) \\ \frac{d[2]}{dt}(t=0) \\ \frac{d[3]}{dt}(t=0) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -k_1 \times [1]_0[2]_0 \\ -k_1 \times [1]_0[2]_0 \\ +k_1 \times [1]_0[2]_0 \end{pmatrix} \\
 a_2(k) &= \begin{pmatrix} \frac{d^2[1]}{dt^2}(t=0) \\ \frac{d^2[2]}{dt^2}(t=0) \\ \frac{d^2[3]}{dt^2}(t=0) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} k_1^2 \times ([1]_0 + [2]_0)[1]_0[2]_0 \\ k_1^2 \times ([1]_0 + [2]_0)[1]_0[2]_0 \\ -k_1^2 \times ([1]_0 + [2]_0)[1]_0[2]_0 - k_1 k_2 \times [1]_0[2]_0 \end{pmatrix}
 \end{aligned} \tag{109}$$

Now to solve the identifiability problem, *Model D* has to be modified. Three choices are available:

- Reject the model. This solution is nevertheless damaging if the model well fit with experimental data
- Add a new model response, thus meaning that the species 4 should be measured.
- Change the initial conditions on one of the species 3 or 4, making it non zero.

In this paper, as the measurement of 4 will be kept impossible, only a change of the initial concentration of the species 3 will be proposed. It is why $[3]_0$ has been set at 0.5 mol.L^{-1} .

Now if $[3]_0 \neq 0$, the system (A.4) represents the a_n coefficients of the Taylor series associated to Model D with $n = 1, 2$ ($n = 0$ is useless):

$$\begin{aligned}
 a_1(k) &= \begin{pmatrix} \frac{d[1]}{dt}(t=0) \\ \frac{d[2]}{dt}(t=0) \\ \frac{d[3]}{dt}(t=0) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -k_1 \times [1]_0[2]_0 \\ -k_1 \times [1]_0[2]_0 \\ +k_1 \times [1]_0[2]_0 - k_2 \times [3]_0 \end{pmatrix} \\
 a_2(k) &= \begin{pmatrix} \frac{d^2[1]}{dt^2}(t=0) \\ \frac{d^2[2]}{dt^2}(t=0) \\ \frac{d^2[3]}{dt^2}(t=0) \end{pmatrix} \\
 &= \begin{pmatrix} k_1^2 \times ([1]_0 + [2]_0)[1]_0[2]_0 \\ k_1^2 \times ([1]_0 + [2]_0)[1]_0[2]_0 \\ -k_1^2 \times ([1]_0 + [2]_0)[1]_0[2]_0 + k_2^2[3]_0 - k_1 k_2 \times [1]_0[2]_0 + k_2 k_3 \times [3]_0 \end{pmatrix}
 \end{aligned} \tag{110}$$

Then, considering two sets of parameters k , and p from Θ , the proposition (9) can be demonstrated in (A.5):

$$\begin{cases} a_1(k) = a_1(p) \\ a_2(k) = a_2(p) \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} -k_1 \times [1]_0[2]_0 = -p_1 \times [1]_0[2]_0 \\ +k_1 \times [1]_0[2]_0 - k_2 \times [3]_0 = +p_1 \times [1]_0[2]_0 - p_2 \times [3]_0 \\ k_1^2 \times ([1]_0 + [2]_0)[1]_0[2]_0 = p_1^2 \times ([1]_0 + [2]_0)[1]_0[2]_0 \\ -k_1^2 \times ([1]_0 + [2]_0)[1]_0[2]_0 + k_2^2[3]_0 - k_1k_2 \times [1]_0[2]_0 + k_2k_3 \times [3]_0 = \\ -p_1^2 \times ([1]_0 + [2]_0)[1]_0[2]_0 + p_2^2[3]_0 - p_1p_2 \times [1]_0[2]_0 + p_2p_3 \times [3]_0 \end{cases} \quad (111)$$

$$\Rightarrow \begin{cases} k_1 = p_1 \\ k_2 = p_2 \\ k_3 = p_3 \end{cases}$$

Finally with $[3]_0 \neq 0$, *Model D* becomes identifiable with kinetic parameters k_i , this is why it is set at 0.5 mol.L⁻¹.

Appendix B – Factorial plans

(1): Temperature (K)

(2): residence time (s)

(3): initial molar ratio $[2]_0 / [1]_0$

Table 6 – Factorial plans

	<i>Set 1</i>			<i>Set 2</i>			<i>Set 3</i>			<i>Set 4</i>			<i>Set 5</i>		
Exp	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)
1	340	20	1.1	510	340	1.1	395	20	0.2	340	1.1	510	340	20	1.1
2	395	20	1.1	1000	340	1.1	340	20	2	395	1.1	510	395	20	1.1
3	450	20	1.1	20	395	1.1	340	1000	0.2	450	1.1	510	450	20	1.1
4	340	510	1.1	510	395	1.1	450	20	0.2	340	0.2	510	340	510	1.1
5	395	510	1.1	1000	395	1.1	450	1000	2	395	0.2	510	395	510	1.1
6	450	510	1.1	20	450	1.1	450	510	1.1	450	0.2	510	450	510	1.1
7	340	1000	1.1	510	450	1.1	340	1000	1.1	340	2	510	340	1000	1.1
8	395	1000	1.1	1000	450	1.1	395	1000	1.1	395	2	510	395	1000	1.1
9	450	1000	1.1	20	340	0.2	450	1000	1.1	450	2	510	450	1000	1.1
10	340	20	0.2	510	340	0.2	340	20	0.2	340	1.1	20	340	20	0.2
11	395	20	0.2	1000	340	0.2	340	20	1.1	395	1.1	20	395	20	0.2
12	450	20	0.2	20	395	0.2	340	510	1.1	450	1.1	20	450	20	0.2
13	340	510	0.2	510	395	0.2	340	510	0.2	340	0.2	20	340	510	0.2
14	395	510	0.2	1000	395	0.2	395	510	0.2	395	0.2	20	395	510	0.2
15	450	510	0.2	20	450	0.2	450	510	0.2	450	0.2	20	450	510	0.2
16	340	1000	0.2	510	450	0.2	450	20	1.1	340	2	20	340	1000	0.2
17	395	1000	0.2	1000	450	0.2	395	1000	0.2	395	2	20	395	1000	0.2
18	450	1000	0.2	20	340	2	450	1000	0.2	450	2	20	450	1000	0.2
19	340	20	2	510	340	2	395	20	1.1	340	1.1	1000	340	20	2
20	395	20	2	1000	340	2	395	20	2	395	1.1	1000	395	20	2
21	450	20	2	20	395	2	450	20	2	450	1.1	1000	450	20	2
22	340	510	2	510	395	2	340	510	2	340	0.2	1000	340	510	2
23	395	510	2	1000	395	2	395	510	2	395	0.2	1000	395	510	2
24	450	510	2	20	450	2	450	510	2	450	0.2	1000	450	510	2
25	340	1000	2	510	450	2	340	1000	2	340	2	1000	340	1000	2
26	395	1000	2	1000	450	2	395	1000	2	395	2	1000	395	1000	2
27	450	1000	2	20	340	1.1	395	510	1.1	450	2	1000	450	1000	2

Chapitre 4 - Application de la stratégie expérimentale à l'acylation du ferrocène

Introduction

Le Chapitre 3 applique la méthodologie de stratégie expérimentale développée dans le Chapitre 2 à un cas d'étude expérimental, la double acétylation du ferrocène. Cette acylation de Friedel-Crafts a été choisie car elle est classiquement étudiée en travaux pratiques de chimie organique en milieu universitaire et paradoxalement, sa cinétique est très peu connue.

Sa mise en œuvre est beaucoup plus complexe que dans le cas d'étude numérique (chapitre 3). En effet, les connaissances partielles sur les mécanismes réactionnels, le biais entre modèles et données, le biais expérimental, les erreurs systématiques, les hypothèses formulées, etc. sont autant d'éléments qui pourront mettre à mal une exécution automatique et sans difficulté de la stratégie expérimentale.

A travers cette illustration expérimentale, il s'agira de mettre en évidence le besoin toujours constant de connaissances et d'un savoir-faire minimal dans les différents domaines d'étude. Les méthodologies expérimentales et de modélisation ne sont en effet pas des modes d'emploi mais des outils de rationalisation du travail de l'expérimentateur et du modélisateur, que ces derniers doivent pouvoir être en mesure d'analyser et de discuter.

Les objectifs de ce chapitre sont :

- Proposer, à partir des données de la littérature et d'expériences préliminaires, des modèles stœchio-cinétiques susceptible de décrire le système réactionnel qu'est la double acylation du ferrocène.
- Appliquer la méthodologie de planification expérimentale pour la discrimination de modèles pour trouver le modèle stœchio-cinétique le plus adéquat parmi les diverses propositions.

Le chapitre est composé de trois parties. La première partie présente une analyse bibliographique de l'ensemble des travaux traitant de l'acylation du ferrocène. La seconde partie est consacrée aux études expérimentales préliminaires, menées, entre autre, pour mettre en place le protocole expérimentale et déterminer quelle forme donner aux premiers modèles stœchio-cinétiques proposés. La dernière partie présentera l'application de la stratégie expérimentale de discrimination de modèle.

Partie I : Éléments de bibliographie sur l'acylation du ferrocène

Cette partie se consacre tout d'abord à présenter les acylations de Friedel-Crafts puis l'acétylation du ferrocène plus particulièrement. L'étude des différents travaux de la littérature va ensuite permettre de décrire et d'analyser les protocoles expérimentaux et outils analytiques spécifiques à cette synthèse, puis de tenter de définir un mécanisme réactionnel partiel.

I.1 Généralités sur les réactions d'acylation

Les acylations de Friedel-Crafts sont des synthèses classiques de chimie organique. Elles mettent toujours en jeu une molécule possédant un cycle aromatique (benzène, toluène, ferrocène,...) et un dérivé d'acide carboxylique (chlorure d'éthanoyle, anhydride acétique,...). Le dérivé carboxylique forme un intermédiaire réactionnel électrophile par l'intermédiaire d'un catalyseur, et vient se substituer à un hydrogène sur le cycle aromatique. Il existe deux principales voies de synthèse, représentées sur la Figure 23 (Bruckner, 2010).

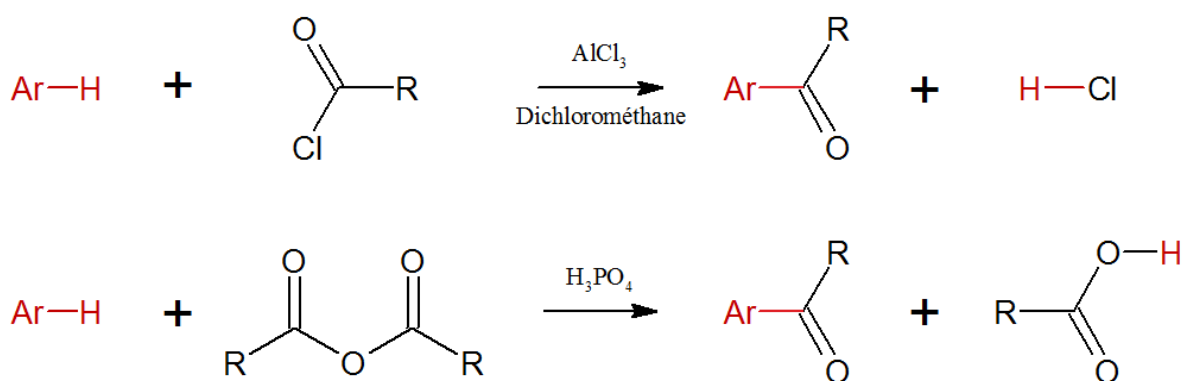


Figure 23 – Voies de synthèse d'une acylation de Friedel-Crafts

La première voie de synthèse est catalysée par le chlorure d'aluminium, elle s'effectue dans le dichlorométhane et utilise un chlorure d'acyle comme réactif. Les composés utilisés sont très contraignants, le chlorure d'acyle et le chlorure d'aluminium sont en effet très réactifs : sensibles à l'humidité de l'air, ils peuvent réagir vivement avec de l'eau pour former du chlorure d'hydrogène, un gaz toxique et corrosif. Le dichlorométhane est très volatil et susceptible de provoquer le cancer (INRS, 2010). Pour ces raisons, la réaction doit s'effectuer entre 0°C et la température ambiante,

nécessitant donc éventuellement un système de refroidissement. De plus, la synthèse est généralement effectuée en atmosphère inerte, contrairement à la seconde voie de synthèse.

La seconde voie de synthèse (Figure 23) est catalysée par de l'acide phosphorique et un anhydride d'acide carboxylique est utilisé comme réactif et comme solvant (i.e. solvant participatif). Ces composés sont beaucoup plus aisés à manipuler ; l'anhydride réagit avec l'eau par exemple, mais lentement à froid. Ensuite, aucun solvant additionnel n'est nécessaire, et ces produits sont plus accessibles en termes de coûts.

De nouvelles voies de synthèse existent, proposant d'autres types de catalyseurs : triflates (Berardi et al., 2008), fluorure de bore, catalyseurs hétérogènes (zéolithes, polymères) (Birdwhistell et al., 2008), électro-catalyse (Vukicevic et al., 1998), etc. Leur usage est cependant beaucoup moins répandu.

I.2 Acétylation du ferrocène

I.2.1 Description de la réaction

L'acétylation du ferrocène s'effectue avec du chlorure d'éthanoyle ou de l'anhydride acétique. La voie de synthèse à partir de l'anhydride est montrée sur la Figure 24. Cette voie est privilégiée pour les raisons évoquées plus haut et parce que le ferrocène est un bi-cycle aromatique très réactif (ainsi la voie moins réactive reste très intéressante). Aussi, d'un point de vue industriel, la seconde voie de synthèse est bien plus intéressante, en termes de coût des produits (réactifs, catalyseur et solvant), de sécurité et d'hygiène des procédés (dangerosité, toxicité des produits, déchets, retraitements).

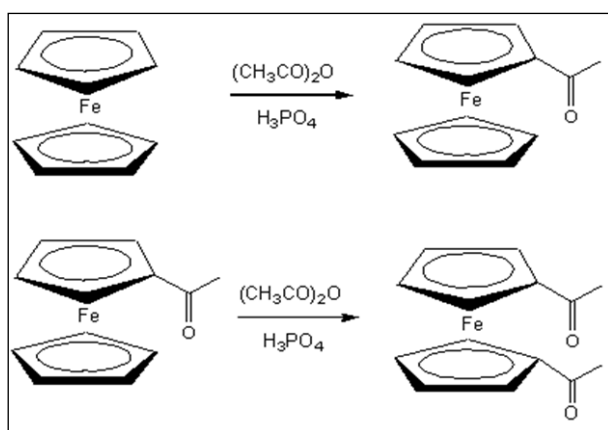


Figure 24 – Mono et di-acylation du ferrocène catalysées par l'acide phosphorique

Le ferrocène présentant deux cycles aromatiques, son acylation peut être double, pour former successivement l'acétylferrocène puis le 1,1-diacétylferrocène. Des acylations consécutives sur un

même cycle aromatique ne sont pas envisagées, car le groupement acyle désactive le cycle et ne permet pas une autre substitution (Smith, 2013).

Les premières publications sur l'acylation du ferrocène remontent à la fin des années cinquante. Les deux principales voies de synthèse indiquées sur la Figure 23 prédominent, cependant la réaction avec l'anhydride et l'acide phosphorique est plus référencée. Un aperçu des travaux recensés dans la littérature est donné en annexe 3. Pour ce qui est de la sélectivité entre les deux composés de ferrocène acétylés, McKone (1980) a montré que la production du diacétyle est favorisée à température plus élevée et pour des durées de synthèse plus importantes. Ensuite, Newirth and Srouji (1995) ont mis en évidence qu'une plus forte concentration (tests à 0,5, 1 et 2 équivalents en ferrocène pour 0,56 mol.L⁻¹ de ferrocène) en catalyseur (AlCl₃ dans ses travaux) favorise la formation du diacétylferrocène, alors qu'une plus forte concentration (tests à 1 et 2 équivalents en ferrocène) en réactif (chlorure d'éthanoyle) favorise la formation du produit monoacétylé. Cependant l'acétylferrocène reste toujours le produit majoritaire. La synthèse de diacétylferrocène est rarement recherchée (Domracheva et al., 1999; Rosenblum and Woodward, 1958; Tomassetti et al., 1981). Ces synthèses sont toujours effectuées selon le schéma réactionnel utilisant les produits chlorés : dichlorométhane, chlorure d'aluminium et chlorure d'éthanoyle (Cf. annexe 3).

1.2.2 Un cas d'école dans la littérature

L'acétylation du ferrocène est principalement étudiée à des fins pédagogiques. Un grand nombre de travaux sont d'ailleurs publiés dans *Journal of Chemical Education* (Bozak, 1966; Davis et al., 1995; Donahue and Donahue, 2013; Gilbert and Monti, 1973; Haworth and Liu, 1976; McKone, 1980; Newirth and Srouji, 1995; Van Ryswyk and Van Hecke, 1991; Vogel and Perry, 1991)(Cf. annexe 3). En effet, si la synthèse est peu complexe, elle permet quand même de revoir de nombreuses techniques de séparation et de purification de synthèse organique : trempe, filtration, lavage, extraction, recristallisation, relargage, séchage, etc. Ensuite, les deux produits formés et le ferrocène forment un mélange idéal pour effectuer une séparation par chromatographie. Cette synthèse est donc un bon cas d'école pour la mise en application de cette technique séparative ou encore pour l'utilisation de la chromatographie liquide comme outils d'analyse (HPLC).

1.2.3 Les protocoles expérimentaux

Pour la synthèse à partir de l'acide phosphorique et de l'anhydride, le protocole suit les étapes décrites page suivante.

- ✓ Le ferrocène est dissout dans de l'anhydride acétique.
- ✓ L'acide phosphorique est, soit sous forme d'une solution aqueuse concentrée (85%_w), soit lui aussi dissout dans l'anhydride.
- ✓ La réaction a lieu quand la solution de ferrocène est mise en contact avec celle d'acide.
- ✓ Une fois la réaction finie, le mélange est introduit dans une solution aqueuse basique glacée (NaOH, KOH, Na₂CO₃, etc.) pour stopper instantanément la réaction (trempe). L'acide phosphorique est désactivé (sous une de ses formes plus basiques), l'anhydride acétique est hydrolysé en acide acétique ou en acétate de sodium suivant le pH de la solution. Les dérivées de ferrocène précipitent.
- ✓ La solution est, soit filtrée, lavée sur filtre avec de l'eau et séchée à l'air, soit extraite par un solvant organique (diéthyléther, dichlorométhane,...), lavée, séchée par du sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé.
- ✓ Le solide récupéré est dilué dans un solvant pour HPLC (méthanol, hexane, etc.) et analysé.

Le nombre d'étapes pour récupérer des produits les plus purs possibles est important. Or, pour des études cinétiques, il faut veiller à limiter les étapes intermédiaires entre la réaction et l'analyse, pour réduire au maximum les pertes et donc les erreurs sur les concentrations mesurées. Dans ce cas, les contraintes de pureté ne sont liées qu'à la tolérance des outils d'analyse (la colonne HPLC notamment). Les objectifs des synthèses organiques et des études cinétiques diffèrent sur ce point, une modification des protocoles donnés dans la littérature sera donc proposée.

1.2.4 Outils analytiques

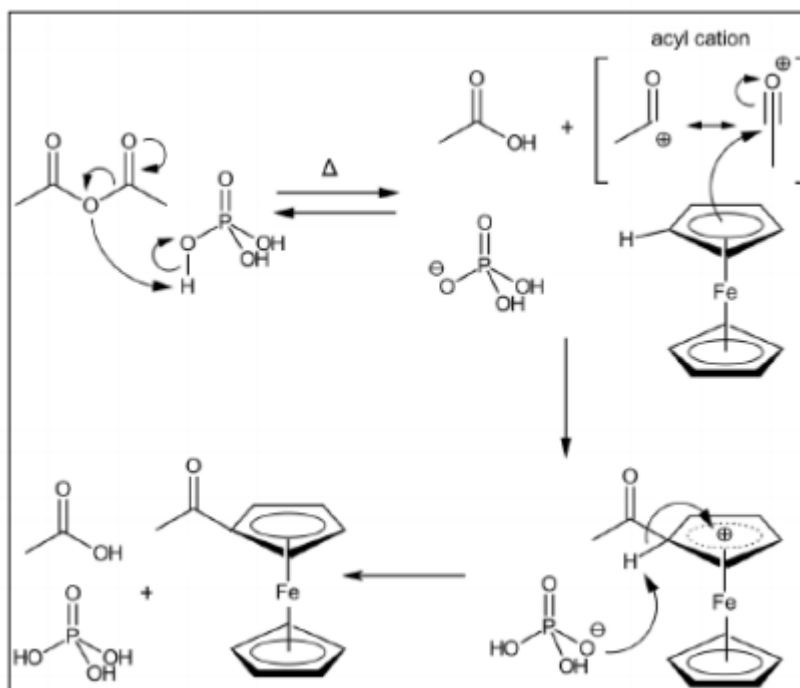
Un mélange de ferrocène et de ses deux dérivés acétylés s'analyse principalement en chromatographie liquide haute performance (HPLC), les composés se séparant aisément avec un protocole simple. Le Tableau 4 répertorie les méthodes utilisées dans la littérature. L'analyse s'effectue en général en phase inverse, sur des colonnes C18 (sauf pour Hu et al. (2008) qui travaillent en phase normale), et avec un débit constant et sans gradient de composition de l'éluant. Un détecteur UV à 254 nm est généralement utilisé. Lorsqu'une analyse quantitative est effectuée, un étalonnage interne (benzophénone) ou externe peut être utilisé, puisque les trois composés purs sont commercialement disponibles, ou aisés à obtenir purs, expérimentalement.

Tableau 4 – Méthodes HPLC dans la littérature pour l'analyse des mélanges ferrocène-acétylferrocène-diacétylferrocène

Auteur	Eluant	Proportions	Débit (mL.min ⁻¹)
(McKone, 1980)	Ether : méthanol	10:1	4
(Van Ryswyk and Van Hecke, 1991)	Eau : méthanol	1:3	1,2
(Newirth and Srouji, 1995)	Eau : méthanol	3:7	1
(Hu et al., 2008)	i-propanol : n-hexane	2:8	1,5

I.2.5 Mécanisme réactionnel et lois de vitesse

Les mécanismes réactionnels des acylations de Friedel-Crafts avec le ferrocène sont très peu détaillés. Cependant les mécanismes généraux des réactions de substitution électrophile sur les cycles aromatiques suivent un schéma global identique (Carey et al., 1996). Smith (2013) décrit le mécanisme pour le ferrocène : le catalyseur acide de Lewis ou donneur de proton (H_3PO_4) active l'espèce carboxylée (anhydride acétique) en formant un ion acylium ou une paire d'ions (avec $H_2PO_4^-$). L'ion acylium, très électrophile, se substitue alors à un H d'un des cycles aromatiques du ferrocène, lequel est récupéré par l'ion $H_2PO_4^-$ pour reformer le catalyseur. La Figure 25 illustre le mécanisme.

**Figure 25 –Schéma réactionnel classiquement admis pour l'acylation du ferrocène (Carey et al., 1996)**

L'acylium peut être présent sous la forme d'un ion libre ou former une paire d'ions avec $H_2PO_4^-$. L'anhydride étant un solvant très peu polaire, l'acylium se présente donc en toute vraisemblance sous la forme d'une paire d'ions (Carey et al., 1996; Hoornaert and Sloodmaekers, 1969; Huang et al., 2013).

Une première loi cinétique peut être postulée en se basant sur ce mécanisme. L'attaque électrophile du cation sur le cycle aromatique est généralement considérée comme l'étape cinétiquement déterminante (Carey et al., 1996), tandis que la réaction de formation du cation, ainsi que la dernière étape libérant le proton, sont considérées très rapides, et la première à l'équilibre. S'en suit une loi de vitesse donnée par l'expression (112). La loi d'équilibre chimique peut aussi être écrite suivant la relation (113).

$$r = k \times [F] \times [\text{acylium} - H_2PO_4^-] \quad (112)$$

$$[H_3PO_4] \times [\text{anhydride}] = K \times [\text{acylium} - H_2PO_4^-] \quad (113)$$

Où F désigne le ferrocène, $[\text{acylium} - H_2PO_4^-]$ la paire d'ions formée à partir de l'acide phosphorique et de l'anhydride acétique, k la constante cinétique de la réaction et K la constante d'équilibre de l'étape réversible du mécanisme.

De plus, sachant que la concentration en H_3PO_4 est constante en tant que catalyseur, de même que la concentration d'anhydride (réactif et solvant de la synthèse), la loi de vitesse peut finalement être notée suivant la relation (114).

$$r_1 = k'_1 \times [F] \quad (114)$$

$$\text{avec } k'_1 = \frac{k_1}{K} [\text{anhydride}]_0 [H_3PO_4]_0$$

Où $[]_0$ désigne les concentrations initiales, et k'_1 la constante cinétique apparente.

Une loi de vitesse simple est ainsi obtenue. L'acylation de l'acétylferrocène suit le même mécanisme et conduit donc à l'écriture d'une loi de vitesse de même formulation, en substituant la concentration en ferrocène par celle en acétylferrocène, comme présenté dans l'équation (115).

$$r_2 = k'_2 \times [M] \quad (115)$$

$$\text{avec } k'_2 = \frac{k_2}{K} [\text{anhydride}]_0 [H_3PO_4]_0$$

Le travail expérimental réalisé par la suite a pour but de valider ou non les hypothèses menant à ces propositions de lois de vitesse. Cependant la méconnaissance partielle du mécanisme peut laisser supposer que la cinétique pourra nécessiter une représentation plus complexe et l'insertion de facteurs tendanciels (modèles « boîte-grise », voir Chapitre 1) dans les modèles. Ces incertitudes font de cette synthèse un très bon candidat pour illustrer l'intérêt de la mise en place d'une stratégie de discrimination de modèles stœchio-cinétiques.

Partie II : Etudes préliminaires

Préalablement à l'implémentation de la stratégie expérimentale pour la discrimination de modèles, il est nécessaire d'effectuer des études préliminaires afin de bien maîtriser la synthèse et de mettre au point un protocole expérimental fiable. Dans cette partie, il s'agira de définir le matériel expérimental utilisé, de choisir les outils et méthodes analytiques adéquats ainsi qu'un protocole adapté.

II.1 Dispositif expérimental et choix de la méthode analytique de suivi

II.1.1 Réacteur batch de synthèse

La Figure 26 présente le dispositif expérimental. La synthèse est effectuée dans un ballon tricol surmonté d'un réfrigérant. La température est régulée à l'aide d'un bain thermostaté et d'un agitateur magnétique chauffant autorégulé. La température du milieu est mesurée à l'aide d'un thermomètre indépendant. Enfin le milieu et le bain sont agités à l'aide de barreaux aimantés. Un deuxième agitateur chauffant permet de chauffer au préalable, à la température de synthèse, la solution de catalyseur, avant son ajout dans la solution de ferrocène chauffée dans le ballon.

Au cours des expériences, les échantillons sont prélevés dans le tricol à l'aide d'une micropipette à piston Microman® de 0,1-1 mL.

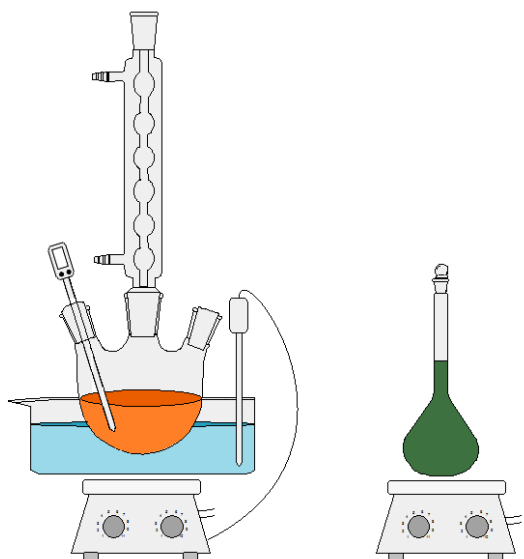


Figure 26 – Schéma du montage expérimental

II.1.2 Outils analytiques

Il y a peu de travaux quantitatifs sur l'acylation du ferrocène. Quand c'est le cas, la chromatographie liquide haute performance (HPLC) est, en général, utilisée. En effet le mélange des trois composés (ferrocène, acétyl- et diacétylferrocène) est un cas d'école en séparation par chromatographie liquide (voir annexe 3). La HPLC sera donc la méthode développée privilégiée. Cependant, d'autres méthodes analytiques seront testées : les spectroscopies Raman et UV-Visible. Méthodes qui pourraient éventuellement permettre une analyse en ligne.

II.1.2.1 HPLC

La HPLC est effectuée sur une Accela600-PDA Thermo Fisher®. L'éluant pourra être un mélange eau-méthanol ou eau-acétonitrile. Dans la littérature, le système est généralement isocratique (proportion des éluants constante). Les différents systèmes d'élution donnés dans la littérature sont rappelés dans le Tableau 4.

La méthode HPLC mise en œuvre est la suivante :

- Une colonne C18, de 15×3 mm, de granulométrie 2,6 μm et de porosité partielle (système CoreShell®) est utilisée. La faible granulométrie permet un gain certain d'efficacité et une réduction du temps nécessaire à l'analyse.
- L'éluant est un binaire eau-acétonitrile, dont le débit est fixé à 0,2 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$
- Un gradient de composition de l'éluant a été mis en place pour assurer la bonne séparation des pics (voir Tableau 5). En effet, pour limiter des pertes éventuelles de produit avant analyse (voir partie II.3.1), les phases de purification du milieu réactionnel (voir partie II.2.3)

sont supprimées. Ainsi un certain nombre de nouveaux composés se retrouvent présents dans les échantillons, notamment l'anhydride acétique et l'acide acétique, dont la résolution des pics avec le pic du diacétylferrocène est mauvaise avec une méthode isocratique classique.

- Le détecteur UV-Visible peut effectuer ses acquisitions à trois longueurs d'ondes différentes. Ces dernières seront donc réalisées à 230 nm, 262 nm et 340 nm. A la longueur d'onde de 230 nm, le ferrocène et ses dérivés sont à leur maximum d'absorption, or le diacétylferrocène est généralement en faible quantité et le ferrocène absorbe peu de manière générale ; 230 nm permet donc de bien observer les pics de ces deux composés. 262 nm et 340 nm sont d'autres maxima d'absorption de l'acétyl- et du diacétylferrocène. Ils permettent, d'une part, avec des niveaux d'absorption plus faibles, d'avoir des pics non saturés pour les plus fortes concentrations d'acétylferrocène. D'autre part, le diacétylferrocène est entouré d'impuretés, certaines n'absorbent qu'à 230 nm, la mesure d'aire du diacétylferrocène peut donc être vérifiée aux autres longueurs d'ondes.

Le troisième point impose l'utilisation d'une colonne efficace et, de plus, résistante aux pH faibles (≈ 2). La colonne utilisée répond à ces deux exigences.

Les concentrations sont calculées en utilisant une gamme d'étalonnage externe : cinq solutions de concentration connue sont analysées en HPLC et constituent les étalons qui permettent de remonter au coefficient de réponse de chaque molécule.

Des exemples de chromatogrammes obtenus sont montrés sur les Figure 27 et Figure 28. La première représente une solution de ferrocène et d'acétylferrocène préparée dans l'anhydride acétique. On observe bien les deux composés ainsi qu'un pic à 3,907 min correspondant à de l'acide acétique, issu de l'hydrolyse de l'anhydride.

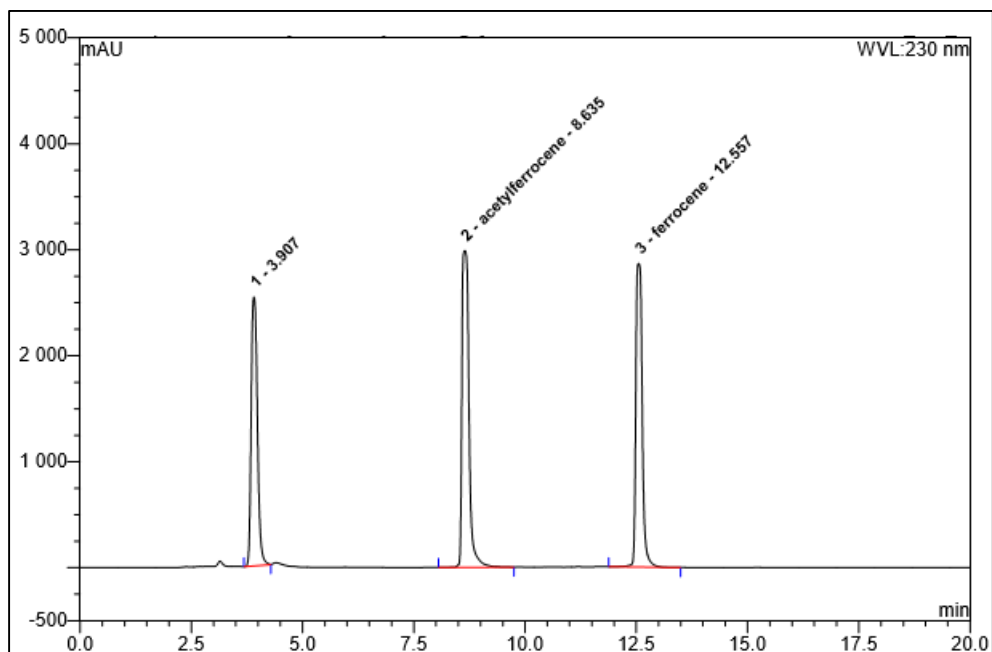


Figure 27 – Chromatogrammes HPLC d'un échantillon d'une solution de ferrocène et d'acétylferrocène dans l'anhydride acétique (pic 1 : acide acétique)

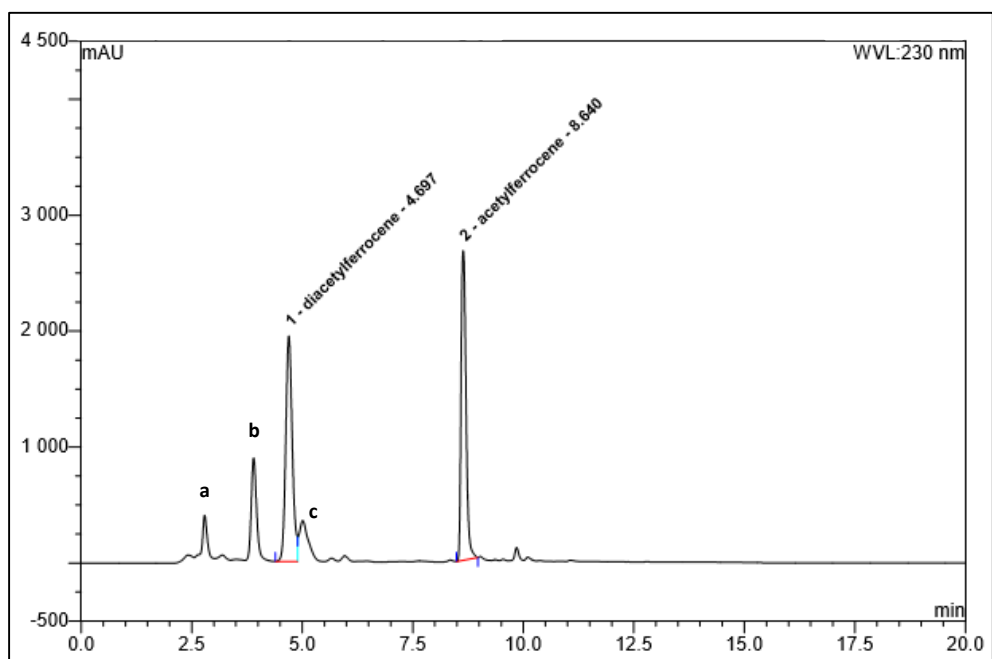


Figure 28 – Chromatogrammes HPLC d'un échantillon de milieu réactionnel après 120 min de réaction. Les pics a, b et c, non renseignés sur le chromatogramme sont respectivement de l'acide phosphorique, de l'acide acétique et un composé de nature inconnue pour c.

La Figure 28 représente cette même solution après ajout d'une solution de catalyseur (H_3PO_4) dans l'anhydride acétique, de même volume, et après 2h de réaction à 80°C . On observe l'absence de ferrocène, totalement consommé, et la présence du diacétylferrocène, ainsi que de plusieurs composés de nature inconnue en petite quantité autour de ce dernier, dont les analyses HPLC ne permettent pas la caractérisation. La résolution de l'ensemble de ces pics est rendue possible par le gradient de solvants (Tableau 5)

Tableau 5 – Protocole analytique utilisé pour les analyses HPLC. Description du gradient de solvant

Temps d'analyse (min)	Proportion eau-acétonitrile (%)	Débit (mL.min ⁻¹)	Température (°C)
0 → 4	60-40	0,2	25
4 → 5	60-40 → 20-80		
5 → 11	20-80		
11 → 12	20-80 → 60-40		
12 → 27	60-40		

Les premières minutes de l'élution sont effectuées avec une grande proportion d'eau (60%) permettant la séparation des composés les plus polaires qui sortent en tête d'élution (dont le diacétylferrocène). La composition de solvant est ensuite passée à 20% d'eau et 80% d'acétonitrile pour accélérer la sortie du ferrocène, seul composé apolaire. Un temps de latence permet ensuite de rééquilibrer la colonne à 60% d'eau pour l'échantillon suivant.

II.1.2.2 Autres méthodes analytiques

Nous avons testé d'autres méthodes analytiques, notamment pour savoir si une analyse en ligne était envisageable. Des mesures de solutions standards ont donc été effectuées sur un spectromètre Raman et sur un spectromètre UV.

II.1.2.2.1 Spectroscopie UV-visible

La coloration des trois composés (ferrocène, acétylferrocène et diacétylferrocène) laisse présager une très bonne absorption dans le domaine du visible. De plus, les trois espèces transmettent des couleurs différentes (jaune pour le ferrocène, orange pour le mono-acétylé, et rouge-orange pour le di-acétylé), qui supposent des absorptions à des longueurs d'ondes différentes. Cependant la faible différence de nuances suggère un chevauchement des bandes d'absorption des trois composés. Les spectres des trois molécules sont présentés sur la Figure 29. Les spectres sont obtenus à l'aide d'un spectromètre Shimadzu© UV-1800. Les solutions sont préparées dans l'anhydride acétique.

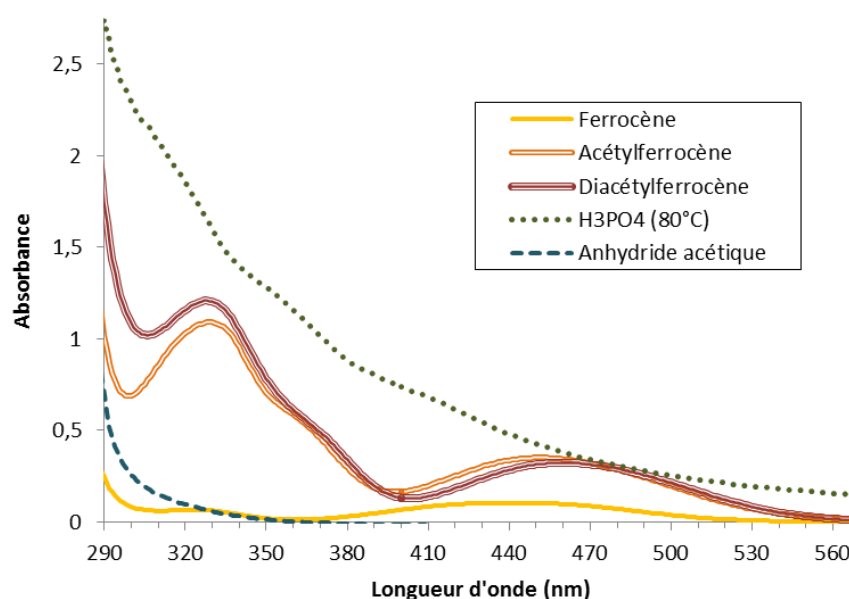


Figure 29 – Spectres d'absorption UV-Visible du ferrocène (jaune), de l'acétylferrocène (orange), du diacétylferrocène (rouge), d'un blanc d'anhydride acétique et d'une solution de H_3PO_4 chauffé à 80°C dans l'anhydride

Les spectrogrammes d'une solution d'anhydride acétique pure et d'une solution d' H_3PO_4 sont aussi présentés. La solution d' H_3PO_4 représentée est chauffée à 80°C car il s'avère que la couleur de cette solution change de façon irréversible avec la température. Des solutions à différentes températures, de 20°C à 80°C ont donc été passées au spectromètre UV. Le tableau suivant indique les maxima d'absorption des trois dérivés de ferrocène.

Tableau 6 – Lieux des maxima d'absorption dans l'UV-Visible du ferrocène, de l'acétylferrocène et du diacétylferrocène

	Ferrocène	Acétylferrocène	Diacétylferrocène
1	442 nm	452 nm	461 nm
2	324 nm	331 nm	329 nm

On observe un maximum d'absorbance dans le visible, comme attendu, ainsi qu'un autre maximum dans le proche ultra-violet.

La similarité entre les trois spectres est cependant importante. On observe bien un décalage des pics suivant la molécule, mais il est beaucoup plus faible qu'attendu, et ne permet pas de développer une méthode simple de mesures quantitatives d'un mélange des trois dérivés de ferrocène. L'analyse est d'autant plus difficile que l'acide phosphorique présente une absorption très forte dans l'ensemble de la gamme de longueur d'onde. La déconvolution des spectres des différentes molécules dans un mélange est envisageable grâce à des méthodes d'analyse multivariable (Bertrand, 2005; Di Benedetto and Breuil, 2007) telles que la PCR («*Principal component regression*») ou la PLS («*Partial least squares*»). Seulement, pour des sélectivités faibles (i.e. des pics d'absorption très proches),

comme c'est le cas ici, les incertitudes sont très grandes et la détermination des concentrations reste donc très délicate (Faber et al., 2003)

En conclusion, le développement d'une méthode analytique complexe pour des résultats de fiabilité a priori limitée, nous amène à nous abstenir de passer du temps sur une telle méthode.

II.1.2.2.2 Spectroscopie Raman

La spectroscopie Raman est une méthode d'analyse optique non destructive. La modification des propriétés d'un rayon monochromatique due à la diffusion Raman dans le milieu est analysée. Certaines fonctions moléculaires (acyle, hydroxyle,...) ont une incidence caractéristique sur le spectre transmis. Une analyse quantitative est possible, puisque l'intensité du spectre Raman est proportionnelle à la concentration du milieu.

L'appareil utilisé est un spectromètre Kaiser *RamanRXN1™ Instrument* possédant une diode laser de 400 mW à 785 nm. Les Figure 30 et Figure 31 présentent les spectres Raman de plusieurs solutions standards de ferrocène et de ses dérivés dans de l'anhydride acétique.

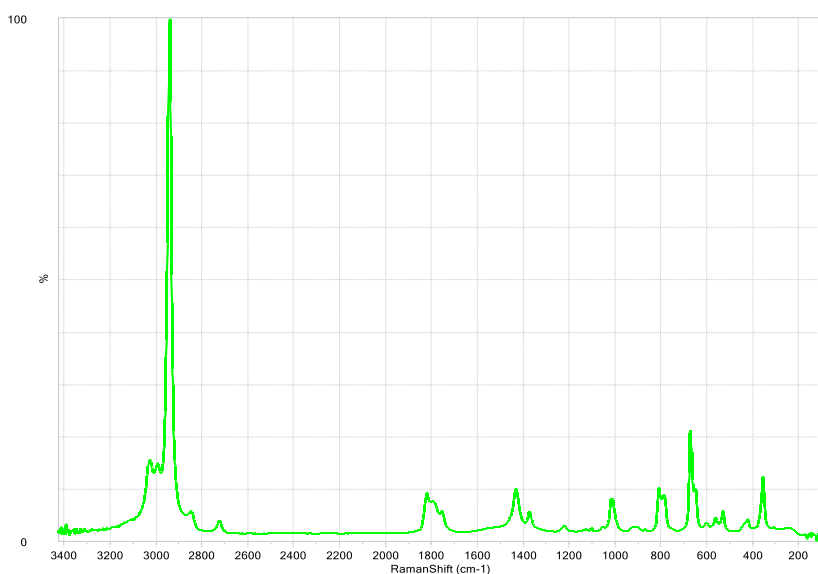


Figure 30 – Spectre Raman d'une solution de ferrocène dans l'anhydride acétique

Le spectre du ferrocène obtenu (Figure 30) caractérise principalement l'anhydride, puisque ce dernier est le solvant. On va donc soustraire le spectre de l'anhydride pur à celui de nos trois dérivés de ferrocène. La Figure 31 est alors obtenue. Les spectres du diacétyl- et de l'acétylferrocène présentent tout d'abord un défaut important au niveau de leur ligne de base, probablement dû à des effets de fluorescence. Mais le principal point à noter est surtout la similarité des spectres. Si le ferrocène possède un pic caractéristique vers 1100 cm^{-1} , aucun pic ne permet de distinguer l'acétyl- du diacétylferrocène. A partir de là, leurs quantités respectives ne peuvent être déterminées par

spectroscopie Raman, et donc, cette méthode d'analyse n'a pu être utilisée pour caractériser notre système.

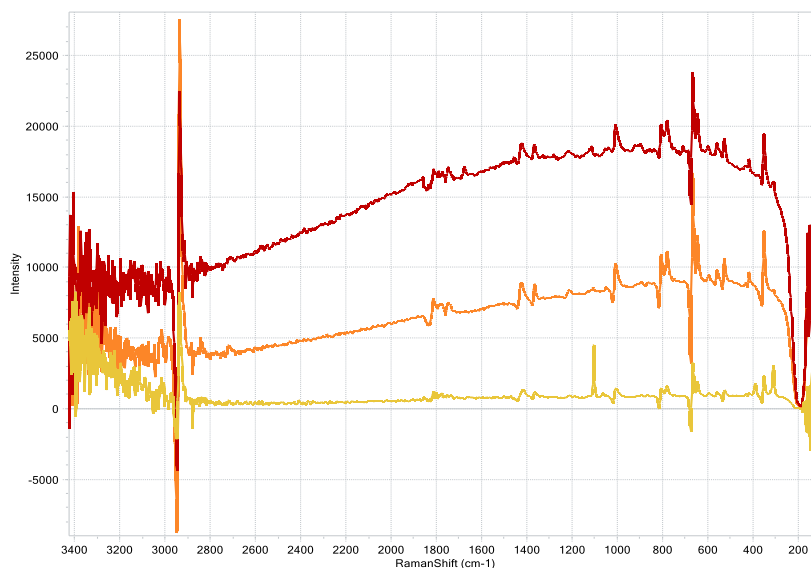


Figure 31 – Spectres Raman du ferrocène (jaune), de l'acétylferrocène (orange) et du diacétylferrocène (rouge) dans une solution d'anhydride acétique, spectres auxquelles a été soustrait le spectre de l'anhydride pur.

Finalement la méthode HPLC reste la plus pertinente et la plus aisée en mettre en place.

II.2 Mise au point d'un protocole expérimental adapté

Cette section est dédiée à la détermination du meilleur protocole pour effectuer une étude cinétique. Plusieurs enjeux apparaissent : envisager un changement du solvant de synthèse, choisir une méthode efficace de prélèvement et de trempe, ainsi qu'une méthode de séparation.

Tester si la synthèse peut être effectuée dans un autre solvant que l'anhydride acétique permettrait d'éviter de dégrader la cinétique de réaction (Cf. équations **(114)** et **(115)**), vu que l'anhydride est aussi un réactif. Les méthodes de prélèvement et la trempe doivent permettre d'assurer un arrêt immédiat de la réaction dans le volume prélevé, pour ainsi s'assurer que l'échantillon est bien représentatif du milieu réactionnel à l'instant précis de son prélèvement, et que la réaction ne continue pas entre le prélèvement et la fin de l'analyse. Enfin, la purification du milieu réactionnel, par lavage et extraction par exemple, doit permettre de récupérer des échantillons sans impureté et à pH neutre (pour éviter une dégradation prématurée de la colonne HPLC), tout en garantissant aucune perte des composés à analyser, qui mènerait à une analyse quantitative erronée.

II.2.1 Solvant de synthèse

L'anhydride acétique est utilisé à la fois comme solvant et comme réactif. Un tel excès de ce réactif ne permet pas de déterminer la cinétique globale de la réaction et nécessite de proposer des modèles stœchio-cinétiques dégradés par rapport à la concentration en anhydride acétique, c'est-à-dire des modèles dans lesquels la concentration en anhydride sera supposée constante et donc associée à une constante cinétique, comme dans les équations (114) et (115).

L'intérêt d'éviter de dégrader les modèles stœchio-cinétiques proposés est de tenter d'acquérir des informations plus fines sur les mécanismes réactionnels. En effet, la connaissance des ordres partiels notamment, donne des informations sur l'influence des réactifs sur la synthèse. De plus, les modèles stœchio-cinétiques sont généralement proposés à partir d'hypothèses faites sur les principaux mécanismes de la synthèse (approximation de l'état quasi-stationnaire, étapes élémentaires réversibles ou non, etc.), tel que cela a été fait dans la partie I.2.5. Une validation expérimentale d'un modèle peu ainsi permettre de confirmer les hypothèses faites sur les mécanismes.

Pour éviter ces écueils, associés à l'utilisation de modèles dégradés, une solution consiste à tester la synthèse dans un autre solvant et à introduire l'anhydride en concentration du même ordre de grandeur que celle du ferrocène. Plusieurs solvants ont donc été testés dans les premières synthèses: le dichlorométhane, le n-butanol, et l'acétonitrile.

La première synthèse a été effectuée dans le dichlorométhane (DCM). Ce solvant est choisi pour sa polyvalence en termes de solubilité des composés organiques. C'est d'ailleurs le solvant utilisé lorsque l'acylation du ferrocène est effectuée à partir du chlorure d'éthanoyle. Le temps et la température de réaction peuvent être très variables, comme proposés dans la littérature (Cf. annexe 3). Dans l'anhydride, la synthèse est effectuée entre 15 et 100°C. Cependant le DCM possédant une température d'ébullition de 42°C environ, la synthèse doit être effectuée sur une plage de température restreinte.

L'acétonitrile permet de travailler sur une plus large gamme de température (point d'ébullition de 88°C à 1 atm). De plus, l'acide phosphorique présente une meilleure solubilité dans ce dernier que dans le DCM. L'inconvénient de ce solvant est sa solubilité avec l'eau, nécessitant l'utilisation d'un deuxième solvant, immiscible à l'eau, lors des phases de lavage et de séparation.

Enfin, le choix du n-butanol comme solvant de synthèse a été mis en avant. Le butanol est immiscible à l'eau et les composés de la réaction d'acylation se dissolvent bien dans celui-ci. De plus, cet alcool est peu volatil et permet de travailler jusqu'à 117°C à pression atmosphérique.

Les résultats de ces synthèses se sont avérés peu concluants. D'une part, comme l'anhydride n'est plus en large excès, la réactivité du système est largement diminuée. D'autre part, chaque solvant utilisé a posé des problèmes, soit au niveau de la réaction, soit pour la trempe chimique, soit lors des analyses. Le DCM dissout très mal l'acide phosphorique, a une température d'ébullition trop faible et pose des problèmes pour la méthode analytique HPLC : le DCM accélère la vitesse d'élution du diacétylferrocène jusqu'à le faire sortir avec la tête d'élution, où la mesure peut être erronée. L'acétonitrile nécessite l'utilisation d'un second solvant pour extraire les produits organiques, son partage entre ce second solvant et l'eau crée une incertitude sur le volume exact des différentes phases et donc sur le calcul des concentrations des composés dans le milieu réactionnel. Enfin le n-butanol réagit tout simplement avec l'anhydride, alors que d'après la littérature, la présence d'une base organique (la pyridine par exemple) serait nécessaire (Puxty et al., 2008).

Utiliser un autre solvant que l'anhydride s'avère finalement impossible.

II.2.2 Trempe et prélèvements

Chaque prélèvement effectué doit rester stable jusqu'à ce qu'il soit analysé. Une trempe assure l'arrêt immédiat des réactions chimiques dans l'échantillon. Elle peut être physique, par dilution importante de l'échantillon ou par chute brutale de la température, ou chimique, par désactivation du catalyseur ou d'un réactif.

Pour l'acétylation du ferrocène, la trempe dans une solution aqueuse basique (NaOH, KOH, Na_2CO_3 ,...) assure l'hydrolyse de l'anhydride acétique en acide acétique et la désactivation de l'acide phosphorique. L'utilisation d'une solution glacée ou froide ajoute un effet thermique à la trempe chimique. Comme les dérivés de ferrocène sont normalement insolubles dans l'eau, on les obtient sous forme d'un précipité jaune/orange dans la phase aqueuse. Ils pourront être récupérés par ajout d'un solvant organique immiscible à l'eau, dans lequel ils se dissolvent.

La concentration de soude et le volume de la solution aqueuse utilisée sont des paramètres qu'il faut déterminer avec attention. La quantité de NaOH doit être suffisamment importante pour désactiver complètement le catalyseur et hydrolyser l'anhydride. Or, si l'on veut bien contrôler le volume de la phase organique, il faut s'assurer que cet acide acétique soit sous forme d'acétate de sodium (par action de la soude), c'est-à-dire qu'il passe en phase aqueuse. Cependant il s'avère que si la soude est trop concentrée, il se produit des interactions entre les dérivés de ferrocène et la phase aqueuse, notamment pour le diacétylferrocène, qui limitent l'extraction des composés. En effet, on observe alors une coloration de la phase aqueuse indiquant la présence de dérivés de ferrocène dans

cette dernière. Les concentrations analysées en phase organique ne représentent alors qu'une fraction de celles de l'échantillon.

Au cours des essais, il a été observé que les concentrations de soude minimales nécessaires à la désactivation totale du catalyseur et du solvant étaient déjà trop importantes pour éviter des pertes en phase aqueuse et rendaient impossible la mesure de la concentration en diacétylferrocène dans le solvant organique.

Afin d'éviter la trempe chimique, nous avons choisi l'arrêt de la réaction par une trempe physique en diluant l'échantillon dans un solvant froid. Une solution aqueuse entre 0 et 4°C a été initialement utilisée avec un taux de dilution de 20 à 30 fois celui de l'échantillon. Mais par la suite, une solution d'acétonitrile avec un taux de dilution de 100 lui a été préférée, car supprimant la phase de purification, détaillée dans la section II.2.3 qui suit.

II.2.3 Purification

L'étape suivante est la récupération des dérivés de ferrocène qui forment un précipité dans la solution aqueuse. Cette récupération se fait par extraction avec un solvant organique. Ce dernier doit être insoluble dans l'eau. La polarité moyenne des dérivés acétylés du ferrocène nécessite l'utilisation d'un solvant suffisamment polaire pour bien extraire ces dérivés. Le solvant doit aussi être stable en présence de soude et d'acide acétique. Il s'avère que le meilleur choix, au vu de ces deux contraintes, est le dichlorométhane (DCM). D'autres solvants ont été testés, dans la littérature et dans nos essais (cyclohexane, éther diéthylique, butanol), mais leur efficacité s'est avérée moindre, sauf pour le butanol, mais ce dernier réagit en milieu basique avec l'acide acétique.

Si cette purification permet de récupérer par la suite des chromatogrammes propres, il s'est avéré que l'enchaînement des extractions puis des lavages de la phase organique mène inévitablement à la perte d'une certaine quantité de produits de synthèse. Comme ce n'est pas la récupération des produits de synthèse purs qui nous intéresse lors de l'étude cinétique, mais bien l'évaluation la plus précise possible de l'évolution des concentrations des composés dans le réacteur au cours du temps, l'étape de trempe a été revue, et l'étape de purification simplement supprimée.

Ainsi, pour la trempe, on utilisera de l'acétonitrile plutôt qu'une phase aqueuse. La trempe est physique, causée par le taux de dilution conséquent ($\times 100$) et la faible température. Obtenant une phase organique homogène, l'échantillon peut être directement injecté en HPLC. La présence de composés superflus (acide acétique, H_3PO_4 , impuretés), a nécessité de modifier le protocole

analytique pour bien séparer tous ces produits, et d'utiliser une colonne HPLC performante et résistante aux milieux acides (Cf. section II.1.2.1).

II.2.4 Protocole final

Après l'ensemble des expériences et tests effectuées, le protocole est fixé suivant les étapes décrites ci-dessous :

- ✓ Mise en solution du ferrocène dans 50 mL d'anhydride acétique
- ✓ Mise en solution de l'acide phosphorique dans 50 mL d'anhydride acétique
- ✓ Chauffe des 2 solutions à la température de réaction
- ✓ Mélange des solutions. Départ de la réaction
- ✓ Prélèvement d'échantillons de 0.1 ou 1 mL de milieu réactionnel à l'aide d'une pipette à déplacement positif (Microman®)
- ✓ Trempe de l'échantillon dans 10 ou 100 mL d'acétonitrile à 0-3°C, ce volume doit être mesuré avec précision (pipette, fiole jaugée)
- ✓ Récupération de plusieurs mL de solution pour filtration en seringue sur filtre en téflon, étape nécessaire à l'analyse HPLC.
- ✓ Récupération dans un Vial HPLC, conservé dans la glace jusqu'à son passage en HPLC

II.3 Détection de la production d'impuretés

II.3.1 Constatation expérimentale

Les premières expériences réalisées, qui ont notamment permis d'ajuster le protocole expérimental, sont présentées dans le Tableau 7. Les conditions expérimentales proposées restent dans les gammes observées dans la littérature, les quantités de catalyseur et des températures sont cependant prises dans la gamme haute. Ces conditions ont été volontairement choisies car elles sont plus favorables à la seconde acylation du ferrocène, et donc à la production significative de diacétylferrocène. Elles vont ainsi permettre l'identification des paramètres cinétiques de cette réaction.

Tableau 7 – Conditions expérimentales pour les expériences préliminaires.

Expérience	[F] ₀ (mol.L ⁻¹)	H ₃ PO ₄ (eq. Ferrocène)	Température (°C)	Trempe	Purification
E1 (a-b-c-d)	0,016	9	80	NaOH _(aq)	Oui
E2		3,2	60	NaOH _(aq)	Oui
E3		9	80	NaOH _(aq)	Oui
E4		9	80	Acétonitrile	Non
E5		3	80	Acétonitrile	Non

A partir de ces expériences, le bilan matière sur le fer (i.e. sur les trois composés ferrocène, acétylferrocène et diacétylferrocène) doit être préalablement vérifié. Pour cela, l'écart à ce bilan a été défini selon :

$$e(t_i) = 1 - \frac{([F]_{t_i} + [M]_{t_i} + [D]_{t_i})}{[F]_0 + [M]_0 + [D]_0} \quad (116)$$

Où t_i désigne l'instant d'échantillonnage, $[]_{t_i}$ les concentrations à ces instants, et $[]_0$ les concentrations initiales. F, M et D sont respectivement le ferrocène, l'acétylferrocène et de diacétylferrocène.

La Figure 32 représente cet écart au bilan pour chaque point expérimental et pour chaque expérience. On observe clairement que le bilan n'est pas vérifié.

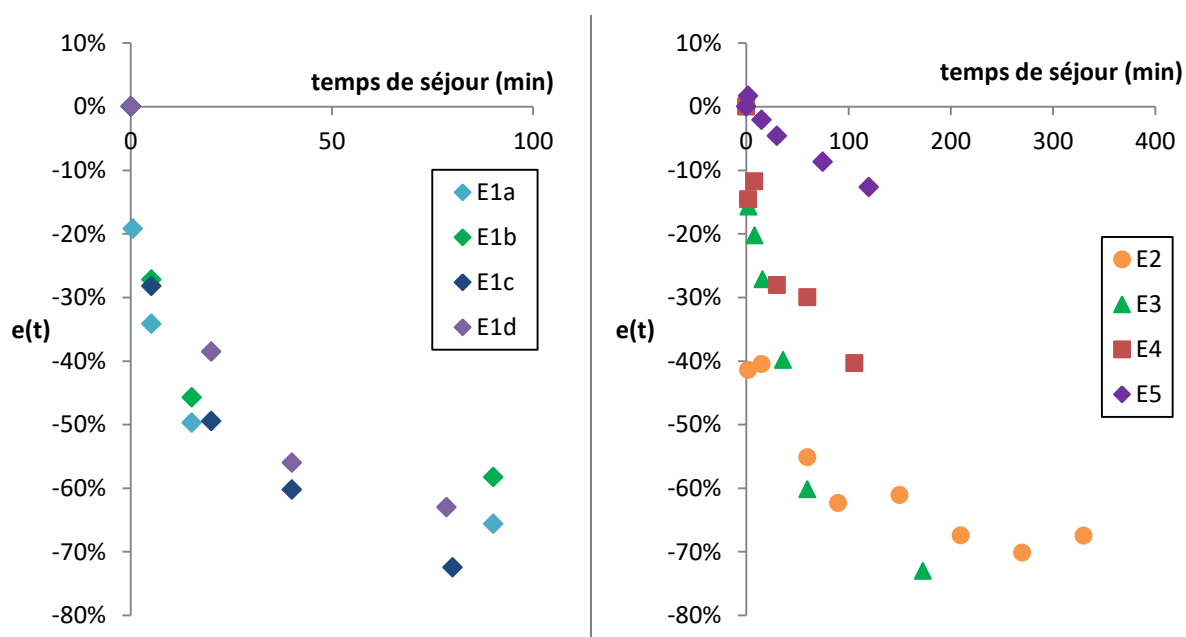


Figure 32 – Représentation des écarts au bilan matière (suivant l'équation (116)) pour les répétitions de l'expérience préliminaire E1 (E1a, E1b, E1c, E1d), et pour les autres expériences préliminaires E2, E3, E4 et E5

Si l'on considère que le ferrocène ne produit que de l'acétylferrocène, et du diacétylferrocène, alors la somme des concentrations des trois composés à chaque instant devrait rester constante et égale à la somme des concentrations initiales. Or ce n'est pas le cas. On observe sur les figures un écart important, qui augmente suivant une décroissance de forme exponentielle. Un tel résultat laisse penser qu'une réaction supplémentaire a lieu, et que le ferrocène ou un de ses dérivés réagit de manière imprévue, en formant un composé non mesuré. Dans la littérature, cette possibilité a été reportée, par exemple, dans les travaux de McKone (1980), qui mentionne la tri-acétylation éventuelle du diacétylferrocène. Avant cela, Broadhead et al. (1958) et Rosenblum et al. (1963) ont constaté cet écart pour la réaction d'acylation du ferrocène avec AlCl_3 et le chlorure d'éthanoyle dans le dichlorométhane. Les premiers ont suggéré que l'excès de catalyseur entraînait la formation d'un complexe entre AlCl_3 et les dérivés acétylés qui finissait par former un solide. Newirth and Srouji (1995) ont, quant à eux, suggéré que le HCl formé au cours de la synthèse menait à la formation d'ions ferrocéniums, non réactifs.

La seconde possibilité qui justifierait cet écart au bilan matière sur le fer, serait une mauvaise extraction des composés après la trempe. Sur les premières expériences préliminaires (E1_{a-b-c-d}, E2 et E3, Cf. Tableau 7) pour lesquelles il y a une étape de purification, l'important écart observé sur ce bilan, pourrait être en partie expliqué par des problèmes de transfert lors des phases de purification. Pour les dernières expériences préliminaires (E4 et E5), mettant en œuvre le protocole final sans purification décrit dans la section II.2.4, le même écart au bilan matière est observé. L'extraction des composés après la trempe n'est donc pas la cause de l'écart au bilan. En conséquence, ce dernier ne peut être expliqué que par la présence de réactions secondaires produisant des impuretés contenant du fer.

II.3.2 Etude de stabilité

Des travaux expérimentaux ont été effectués pour déterminer la source de cet écart au bilan matière. Ces expériences consistent en l'étude de la stabilité du ferrocène et de ses dérivées. Pour cela, nous avons étudié :

- Leur comportement dans une solution d'anhydride acétique (conditions de synthèse), mais en l'absence de catalyseur (H_3PO_4)
- Leur comportement dans un solvant neutre (acétonitrile), en présence du catalyseur

Le premier cas de figure ne montre aucune dégradation du ferrocène et de ses dérivés. On s'assure ainsi de la stabilité des réactifs de l'acylation sans la présence du catalyseur. Les produits secondaires ne semblent donc pas être formés en l'absence de catalyseur.

Les résultats de la seconde série d'expériences sont présentés dans la Figure 33.

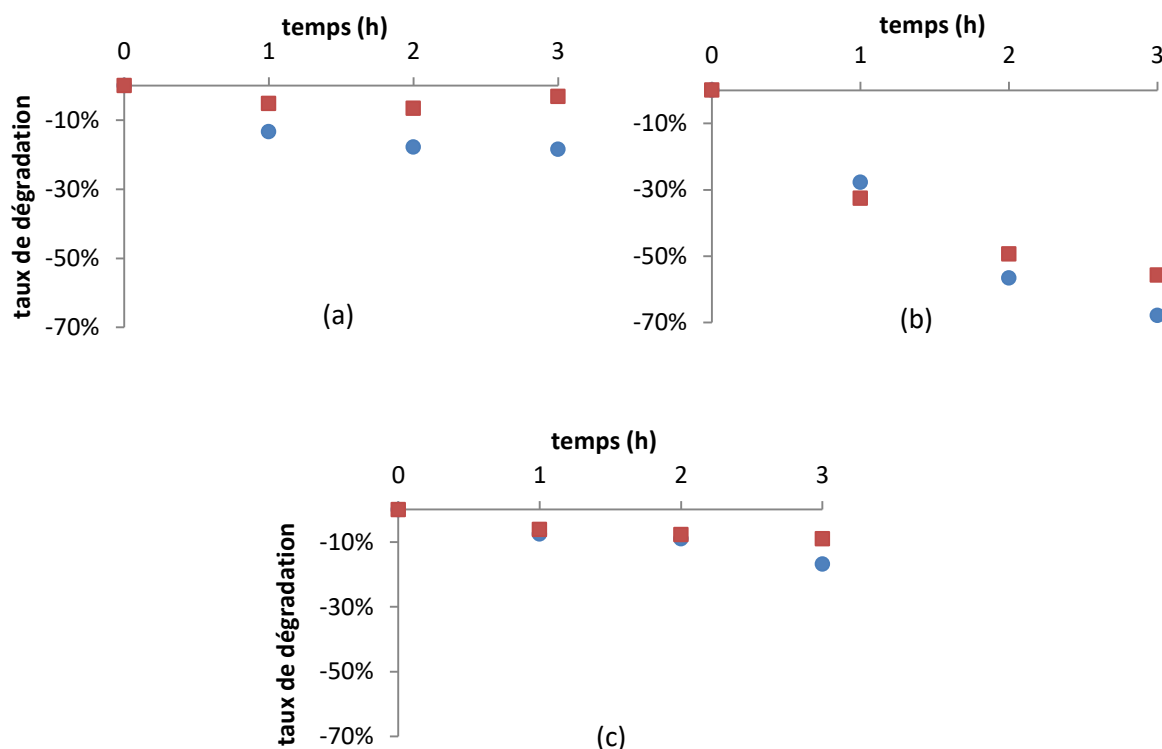


Figure 33 – Tests de stabilité : (a) ferrocène, (b) monoacétylferrocène, (c) diacétylferrocène. Solutions dans l'acétonitrile à 70°C pour (■) 3 eq ou (●) 9 eq d'acide phosphorique

La Figure 33 confirme que les trois molécules se dégradent en présence de l'acide phosphorique (le catalyseur), alors même qu'il n'y a pas d'anhydride. Cela laisse donc bien supposer qu'il peut se produire des réactions parallèles, plus particulièrement entre l'acide phosphorique et l'acétylferrocène, ce dernier présentant le plus fort taux de dégradation comme le montre la Figure 33b.

Ces dernières expériences mettent en lumière la nécessité de proposer des modèles stœchio-cinétiques rendant compte de ces réactions parallèles. Le peu de connaissances sur ces réactions secondaires nous amène à proposer plusieurs schémas réactionnels et donc plusieurs modèles stœchio-cinétiques. Ce cas d'étude, initialement identifié comme académique, se révèle encore plus intéressant pour mettre en œuvre la stratégie expérimentale. Nous nous retrouvons en effet avec des problématiques typiques de chimie fine nécessitant de développer une stratégie pour le choix d'un modèle stœchio-cinétique :

- ✓ Plusieurs schémas réactionnels possibles
- ✓ Un certain nombre de composés non analysés/analysables (H_3PO_4 , impuretés)

Partie III : Mise en place de la stratégie expérimentale

En s'appuyant sur les informations données par la littérature et les expériences préliminaires. La stratégie de planification expérimentale pour la discrimination de modèles peut être désormais appliquée. Nous commencerons par rappeler les outils numériques et mathématiques utilisés au cours du développement de la stratégie. Ensuite, les différentes propositions de modèles seront donc décrites. Pour finir, le processus mis en place sera décrit étape par étape et expérience par expérience. Ce processus a été décrit dans le Chapitre 2.

III.1 Choix des outils numériques

Les outils utilisés (estimateurs, algorithmes d'optimisation, méthodes de résolution des équations différentielles) sont ceux présentés dans le chapitre 2. Ils seront donc simplement rappelés dans cette section. Ces outils ont été développés et mis en œuvre à l'aide du logiciel « R », Les programmes développés sont succinctement présentés en annexes 1 et 2.

III.1.1 Pour les modèles cinétiques

L'utilisation de modèles cinétiques nécessite tout d'abord un outil de résolution d'équations différentielles (ED). A cet effet, le package « *deSolve* » du logiciel R a été utilisé (Soetaert et al., 2010a, 2010b). Il propose plusieurs classes de méthodes pour la résolution des ED, le programme principal choisissant automatiquement la méthode la plus adaptée en fonction du système d'équations différentielles étudié (principalement en fonction de la rigidité du système d'ED).

Concernant les outils requis pour l'estimation des paramètres cinétiques des modèles, le critère utilisé est celui de Gauss-Markov. Ses propriétés, décrites dans le Chapitre 1 (section I.3.1), en font le critère d'estimation le plus intéressant.

Pour ce qui est des algorithmes d'optimisation, dans un premier temps, quand des valeurs initiales des paramètres cinétiques ne sont pas disponibles, un algorithme génétique est utilisé en raison de sa robustesse. Par la suite, lorsque les paramètres cinétiques sont réévalués après une nouvelle expérience, l'algorithme de Levenberg-Marquardt, beaucoup plus rapide mais peu robuste, peut être utilisé (les valeurs des paramètres estimées après les expériences précédentes constituant une

valeur initiale pour l'algorithme). Ces deux algorithmes sont développés sous « R » dans les packages *GA* (Scrucca, 2013) et *minpack.lm* (T. V Elzhov et al., 2015) respectivement.

III.1.2 Pour la planification expérimentale

La planification expérimentale mise en œuvre repose sur le critère de Buzzi-Ferraris (1983) (Cf. Chapitre 1, section II.3.2), comme cela était le cas dans le cas d'étude numérique présenté dans le Chapitre 3. Les équations permettant le calcul du critère sont rappelées ci-dessous.

$$J_{BF}(\xi) = \sum_l^{\text{échantillons}} (y_{m1} - y_{m2})^T \cdot \psi^{-1} \cdot (y_{m1} - y_{m2}) \quad (117)$$

$$\psi = 2 \times \Sigma_{exp} + \Omega_{m1} + \Omega_{m2} \quad (118)$$

$$\Omega_{mi} = \sum_l^{\text{échantillons}} \left(\frac{\partial y_{mi}}{\partial \theta} \Big|_{\theta^*} \right) V_i \left(\frac{\partial y_{mi}}{\partial \theta} \Big|_{\theta^*} \right)^T \quad (119)$$

$$V_i^{-1} \approx M_{Fi} \approx \sum_l^{\text{échantillons}} \left(\frac{\partial y_{mi}}{\partial \theta} \Big|_{\theta^*} \right)^T \cdot \Sigma_{exp}^{-1} \cdot \left(\frac{\partial y_{mi}}{\partial \theta} \Big|_{\theta^*} \right) \quad (120)$$

Où J_{BF} désigne le critère de Buzzi-Ferraris, ψ la matrice d'incertitude sur la différence de prédiction des modèles 1 et 2, Ω_{mi} la matrice d'incertitude de prédiction du modèle i , V_i la matrice de variance-covariance des paramètres d'un modèle, Σ_{exp} la matrice de variance-covariance sur les erreurs expérimentales et M_{Fi} la matrice d'information de Fisher associée.

Le critère de Buzzi-Ferraris est optimisé à l'aide de l'algorithme génétique de Scrucca (2013).

III.2 Proposition de modèles stœchio-cinétiques

Les modèles stœchio-cinétiques proposés vont différer par rapport à celui décrit dans la section I.2.5 (équations (114) et (115)) par l'ajout de réactions de dégradation conduisant à la production d'impuretés (notées I_1 et I_2). L'ensemble de ces modèles est présenté dans le Tableau 8 ; il y en a six, noté M2 à M7, la notation M1 étant réservée à un modèle sans production d'impureté, directement exclu puisqu'il ne rend pas compte des écarts de bilan matière présenté précédemment (Cf. Figure 32)

Tableau 8 – Représentation des différents modèles en compétition

M1	M2	M3	M4
$F \rightarrow M$ $M \rightarrow D$	$F \rightarrow M$ $M \rightarrow D$ $F \rightarrow I_1$	$F \rightarrow M$ $M \rightarrow D$ $M \rightarrow I_1$	$F \rightarrow M$ $M \rightarrow D$ $D \rightarrow I_1$
M5	M6	M7	
$F \rightarrow M$ $M \rightarrow D$ $F \rightarrow I_1$ $M \rightarrow I_2$	$F \rightarrow M$ $M \rightarrow D$ $F \rightarrow I_1$ $D \rightarrow I_2$	$F \rightarrow M$ $M \rightarrow D$ $M \rightarrow I_1$ $D \rightarrow I_2$	

Pour les modèles M2 à M4, seul un composé subit une dégradation : le ferrocène pour M2, l'acétylferrocène pour M3 et le diacétylferrocène pour M4. Pour les modèles M5 à M7, deux composés subissent systématiquement une dégradation : le ferrocène et l'acétylferrocène pour M5, le ferrocène et le diacétylferrocène pour M6 et l'acétylferrocène et le diacétylferrocène pour M7.

La formulation mathématique générale associée aux modèles est donnée par les équations (121) à (126).

La loi de vitesse des réactions d'acylation s'exprime selon :

$$r_{a,1} = k_{a,1}[H_3PO_4]^\alpha[F] \quad (121)$$

$$r_{a,2} = k_{a,2}[H_3PO_4]^\alpha[M] \quad (122)$$

Où α est un ordre dont la valeur est à déterminer.

La loi de vitesse pour les réactions de formation des impuretés s'exprime selon :

$$r_{I,i} = k_{I,i}[H_3PO_4]^\alpha[C_i] \quad (123)$$

En fonction des modèles, il y aura une (M2, M3, M4) ou deux (M5, M6, M7) réactions de formation d'impuretés, et donc une ou deux lois de vitesse. Dans l'équation (123), $[C_i]$ correspond à $[F_i]$, $[M_i]$ ou $[D_i]$ en fonction des modèles.

Dans les équations (121) à (123), la loi d'Arrhenius a été exprimée en substituant les facteurs de fréquence k^0_i et les énergies d'activation Ea_i par les paramètres κ_i et E_i . Ce reparamétrage est explicité par les équations (124) à (126). Ce reparamétrage est important pour des questions numériques (Reverte et al., 2007). Il permet, d'une part, de réduire les problèmes de corrélation entre les paramètres cinétiques et d'autre part, de réduire la différence entre les ordres de grandeur de E_a et de k^0 , qui peut poser problème pour les algorithmes d'optimisation.

$$k_i = k_i^0 \exp(-Ea_i/RT) = \exp(\kappa_i - E_i/T) \quad (124)$$

$$\text{avec } \kappa_i = \ln(k_i^0) \quad (125)$$

$$\text{et } E_i = Ea_i/R \quad (126)$$

Les équations (121) à (123) définissent les lois de vitesse des réactions d'acylation et de dégradation respectivement. Elles se basent sur la proposition du paragraphe I.2.5, reposant sur un mécanisme réactionnel simplifié, mais certaines modifications majeures y ont été apportées :

- ✓ La dépendance avec la température est désormais prise en compte par une loi d'Arrhenius donnée dans la relation (124).
- ✓ Un paramètre α est introduit pour rendre compte l'influence de la concentration en catalyseur sur les vitesses de réaction. En effet, il s'est avéré, après les premières expériences, que la vitesse de réaction ne pouvait être simplement proportionnelle à la concentration en H_3PO_4 . α sera donc estimé en même temps que les paramètres cinétiques (κ_i et E_i) et dans un premier temps, il aura la même valeur pour les deux familles de réactions, acylations et formations des impuretés (on suppose alors que le catalyseur a la même influence sur l'ensemble des réactions).

L'identifiabilité et la discernabilité de ces modèles ont été testées via la méthode du développement en séries de Taylor (voir Chapitre 1, section I.2.3.3). L'ensemble des modèles vérifient bien ces propriétés structurelles.

Un modèle M8 décrivant la formation d'impuretés à partir de chacun des trois composés (ferrocène, acétylferrocène et diacétylferrocène), n'a pas pu être proposé, car il n'est pas structurellement identifiable. De manière simplifiée, les trois composés quantifiables (ferrocène et dérivés) sont chacun impliqués dans au moins deux réactions différentes, rendant impossible l'identification des paramètres d'une réaction par rapport à l'autre.

Les problèmes dits d'identifiabilité quantitative (voir Chapitre 1, sections I.2.4 et I.2.5) doivent aussi être abordés. Les expériences préliminaires ont mis en évidence le fait que les vitesses de réaction de l'acylation de l'acétylferrocène ($M \rightarrow D$) sont faibles dans une large gamme de conditions opératoires. En conséquence, l'identification des paramètres cinétiques de cette réaction devient difficile, et plus encore pour la réaction de formation d'impureté à partir du diacétylferrocène ($D \rightarrow I_2$ pour M6 et M7). Pour pallier ce problème d'identifiabilité quantitative, il est nécessaire d'introduire initialement de l'acétylferrocène dans le réacteur, en plus du ferrocène. La production de diacétylferrocène peut être ainsi mieux assurée.

III.3 Application de la procédure

A ce stade, les conditions expérimentales requises ont été définies, ainsi que l'ensemble des modèles stœchio-cinétiques possibles. En repartant du schéma de la procédure de planification pour la discrimination de modèles, rappelée sur la Figure 34, des expériences (étape A1) ont permis de définir les modèles à discriminer (étape A2).

Le protocole expérimental final a été établi grâce à cette série d'expériences. En conséquence, il est nécessaire de réaliser de nouvelles expériences, pour lesquelles le protocole défini dans la section II.2.4 sera strictement respecté, afin de pouvoir passer à l'étape d'identification des paramètres cinétiques (étape B). Nous revenons donc à l'étape A1, pour ce nouveau jeu d'expériences.

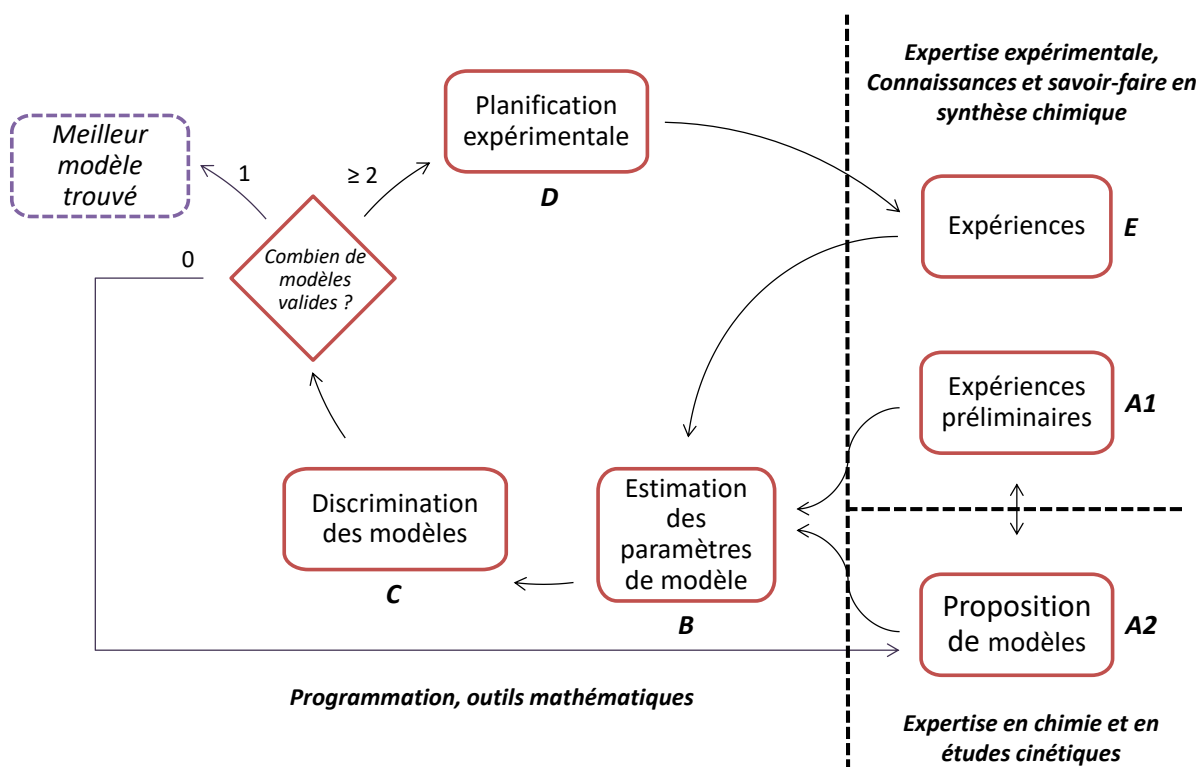


Figure 34 – Les différentes étapes de la stratégie expérimentale

La Figure 34 met bien en évidence, à travers une double flèche entre les étapes A1 et A2, que la première partie de la stratégie expérimentale repose sur des allers-retours entre expériences préliminaires et construction des modèles. Ce travail illustre clairement ce point :

- A2: un modèle cinétique basé sur la littérature et le mécanisme réactionnel (section I.2.5).
- A1 : expériences préliminaires montrant l'écart au bilan matière, et permettant de mettre au point le protocole expérimental.
- A2 : propositions des modèles M2 à M7 prenant en compte la formation d'impuretés.

- A1 : réalisation de nouvelles expériences, suivant le protocole défini

Ces nouvelles expériences vont être utilisées pour identifier les paramètres cinétiques des modèles. Elles sont nommées en conséquence « expériences initiales », et ne devront pas être confondues avec l'ensemble des expériences dites « préliminaires » (section II.3.1, Tableau 7).

Le développement de la stratégie expérimentale (Figure 34) va être par la suite présenté par cycles successifs. Chaque partie correspondra plus ou moins à l'ensemble des étapes entre une planification d'expérience et la suivante (étape D).

III.3.1 Préambule : choix du réacteur batch

Une fois le travail préliminaire effectué en réacteur batch, le travail expérimental développé pour la discrimination des modèles devait a priori être réalisé dans un microréacteur continu. En effet, pour l'acquisition de données expérimentales, ils offrent des avantages incontestables (faibles quantités de produits, répétabilité, maîtrise des conditions opératoires, etc.) et permettent également d'explorer des domaines opératoires non accessibles en réacteurs batch (temps courts, milieux concentrés, etc.)

Cependant, cette transposition en microréacteur n'a pas été possible. La raison principale réside dans le fait que la synthèse forme une quantité non négligeable d'impuretés sous forme de particules solides, qui entraînent l'obstruction du canal des réacteurs (1 mm de diamètre) même pour des temps de séjour peu élevés.

En conséquence, nous avons été contraints de poursuivre les travaux en réacteur batch.

III.3.2 Cycle initial

Les premières étapes sont la réalisation des « expériences initiales », l'estimation des paramètres de chaque modèle à partir de ces expériences, et enfin la discrimination des modèles (à savoir l'élimination des modèles inadéquates).

III.3.2.1 Expériences « initiales » (n°1, 2 et 3)

Les conditions des expériences initiales sont données dans le Tableau 9. Proposer trois expériences offre l'avantage d'avoir au moins deux expériences à températures différentes et à quantités de catalyseur différentes. La présence de deux expériences à même température est intéressante pour apprécier qualitativement l'impact de la quantité de catalyseur sur la cinétique.

Tableau 9 – Conditions expérimentales associées aux expériences initiales.

Expérience	[F] ₀ (mol.L ⁻¹)	[M] ₀ (mol.L ⁻¹)	H ₃ PO ₄ (eq. Ferrocène)	Température (°C)	Temps max de réaction (min)
Exp. n°1	0,038	0,010	3,7	81	106
Exp. n°2	0,044	0,010	1,6	81	120
Exp. n°3	0,046	0,011	5,4	63	120

Pour chaque expérience, un nombre minimal de cinq échantillons pris à des temps différents est proposé (Cf. Figure 35). L'utilisation d'un réacteur batch (ballon, Cf. Figure 26) permet de récupérer aisément un grand nombre d'échantillons, à condition de respecter les deux contraintes suivantes :

- ✓ Limiter la variation du volume dans le réacteur batch dû à la prise d'échantillons. Cette variation a été limitée entre 5 et 10% du volume initial (100 mL). Des échantillons de 1 mL justifient le nombre maximum d'échantillons pour une expérience (5 ou 6).
- ✓ L'analyse HPLC est une étape très contraignante en termes de temps. En effet, pour un cycle d'analyse qui dure 27 min, le passage de l'ensemble des échantillons, plus les répétitions, plus le nettoyage régulier de la colonne peut rapidement conduire à un temps d'analyse de plusieurs heures. Or, au cours de cet intervalle, une attente trop longue des échantillons avant analyse peut mener à la dégradation de ces derniers, dans la mesure où la trempe n'est efficace que quelques heures (<2h) si les échantillons ne sont pas gardés à 0°C. Cette contrainte est la plus forte pour limiter la prise d'échantillons à cinq ou six par expérience. (Pour six échantillons, la durée totale de l'analyse HPLC est déjà d'environ 7h).

La Figure 36 présente les résultats obtenus dans ces trois expériences. Les variations en ferrocène (F), acétylferrocène (M) et diacétylferrocène (D) y sont reportées en fonction du temps de réaction.

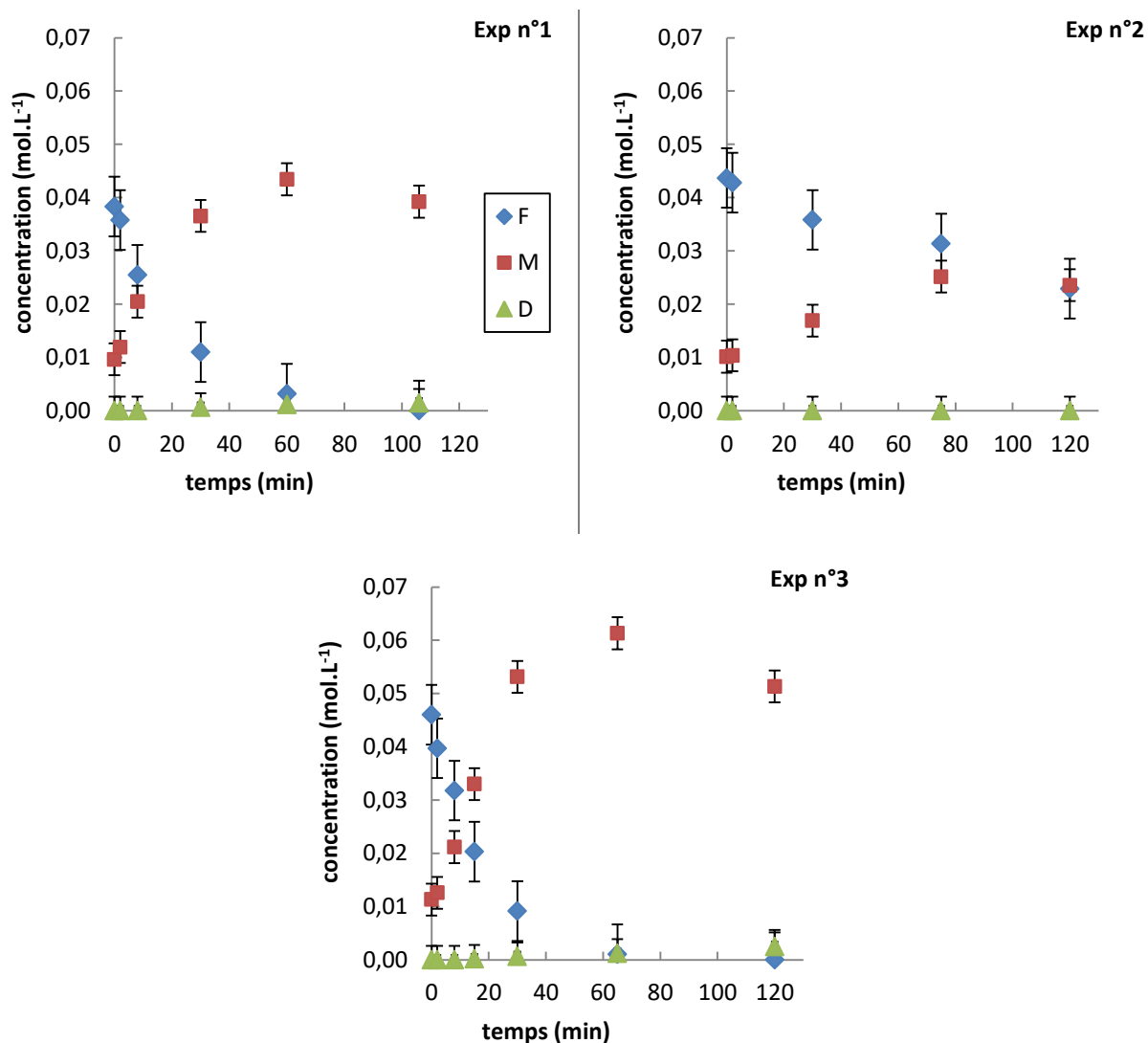


Figure 35 – Expériences « initiales » : profils de concentration en ferrocène, acétyl- et diacétylferrocène

On observe bien la production de l'acétylferrocène (M) en début de synthèse, puis sa consommation à partir d'un certain temps. Par ailleurs, la consommation d'acétylferrocène est plus importante que la production de diacétylferrocène (D), confirmant bien la production d'une impureté.

L'influence de la concentration en catalyseur sur les réactions est aussi clairement observable. En effet, pour convertir 50% du ferrocène, il suffit de 15 min pour l'exp. n°1 (3,7 eq. en H_3PO_4) contre plus de 120 min pour la n°2 (1,6 eq. en H_3PO_4), alors que les deux expériences sont effectuées à la même température.

Enfin, la production de diacétylferrocène (D) reste très faible (voire nulle pour l'expérience n°2) malgré les conditions expérimentales choisies pour améliorer cette production.

La définition des barres d'erreurs sur la Figure 35, autrement dit l'évaluation de l'écart-type sur les erreurs expérimentales, est calculé à partir de la répétition de l'expérience préliminaire « E1 ». Pour

chaque espèce (ferrocène, acétylferrocène et diacétylferrocène), l'écart-type moyen sur l'ensemble des points expérimentaux de cette expérience est calculé. L'écart-type moyen déterminé est utilisé par la suite pour les différents outils le nécessitant (barres d'erreurs graphiques, critère de Gauss-Markov et de Buzzi-Ferraris).

III.3.2.2 Identification des paramètres cinétiques

A partir des données de ces trois expériences, les paramètres cinétiques ont pu être identifiés (Tableau 10).

Tableau 10 – Paramètres cinétiques estimés après les trois expériences initiales

	M2	M3	M4	M5	M6	M7
(1)	$F \rightarrow M$	$F \rightarrow M$	$F \rightarrow M$	$F \rightarrow M$	$F \rightarrow M$	$F \rightarrow M$
(2)	$M \rightarrow D$	$M \rightarrow D$	$M \rightarrow D$	$M \rightarrow D$	$M \rightarrow D$	$M \rightarrow D$
(3)	$F \rightarrow I_1$	$M \rightarrow I_1$	$D \rightarrow I_1$	$F \rightarrow I_1$	$F \rightarrow I_1$	$M \rightarrow I_1$
(4)				$M \rightarrow I_2$	$D \rightarrow I_2$	$D \rightarrow I_2$
κ_1	28,844	30,689	31,692	29,542	32,271	34,200
κ_2	30,009	14,317	45,004	40,048	40,040	15,736
κ_3	1,903	39,961	20,072	1,903	26,413	62,375
κ_4				17,819	16,654	21,349
E_1 (K)	9 247	9 831	10 153	9 469	10 332	10 952
E_2 (K)	11 152	6 111	16 212	14 576	14 480	17 458
E_3 (K)	14 304	14 474	14 571	14 300	22 071	22 057
E_4 (K)				7 619	15 755	16 450
α	3,07	3,15	3,19	3,10	3,22	3,29

Dans l'ensemble, les réactions de formation du diacétylferrocène et des impuretés sont plus activées par la température que la réaction d'acylation du ferrocène (les énergies d'activation étant plus élevées). Il peut aussi être observé que le paramètre α déterminé est toujours du même ordre de grandeur pour l'ensemble des modèles et proche de 3.

III.3.2.3 Discrimination des modèles

La valeur des résidus du critère de Gauss-Markov (Cf. Chapitre 1, section I.3.1.1.) et le test d'adéquation du χ^2 (Chapitre 1, section I.3.4) sont utilisés pour discriminer les modèles. Si le résidu d'un modèle (RSS) est inférieur ou proche de la valeur χ^2 qui lui est associée (rapport RSS/χ^2 proche ou inférieure à 1), alors le modèle pourra être considéré valide.

La convention utilisée pour définir la validité d'un modèle est présentée dans le Tableau 11.

Tableau 11 – Convention pour l'évaluation de la validité des modèles

Condition	Validité	Symbol
$0 < \text{RSS}/\chi^2 < 1$	Bonne	✓
$1 < \text{RSS}/\chi^2 < 4$	moyenne	≈
$4 < \text{RSS}/\chi^2 < 5$	faible	×
$\text{RSS}/\chi^2 > 5$	non valide	××

Cette classification subjective, a été construite sur la base de la comparaison entre les points prédis par les modèles et les données expérimentales et traduit l'idée que dans un cas expérimental, on ne peut pas éliminer directement les modèles ne vérifiant pas strictement $\text{RSS}/\chi^2 < 1$.

Pour un cas d'étude « numérique », les erreurs expérimentales sont parfaitement connues (car définies par le numéricien), et le meilleur modèle est le modèle « vrai », c'est-à-dire celui utilisé pour la génération des données expérimentales fictives. Dans ces conditions, le suivi de loi de distribution statistique du χ^2 par le RSS de Gauss-Markov du « bon » modèle est nécessairement assuré après un certain nombre d'expériences.

A l'inverse, dans un cas d'étude expérimental, il n'y a pas de « vrai » modèle, et donc, à moins que les mécanismes du système étudié soient très bien connus, les modèles présenteront tous un certain biais par rapport aux données expérimentales. Aussi, la loi de distribution des erreurs expérimentales n'est pas aisée à déterminer avec précision, ou du moins sans un travail expérimental important dédié à son calcul. Le suivi de la loi de distribution du χ^2 est plus approximatif du fait du biais, et l'estimation de la valeur du résidu de Gauss-Markov plus approximative du fait de la détermination approchée de la variance expérimentale.

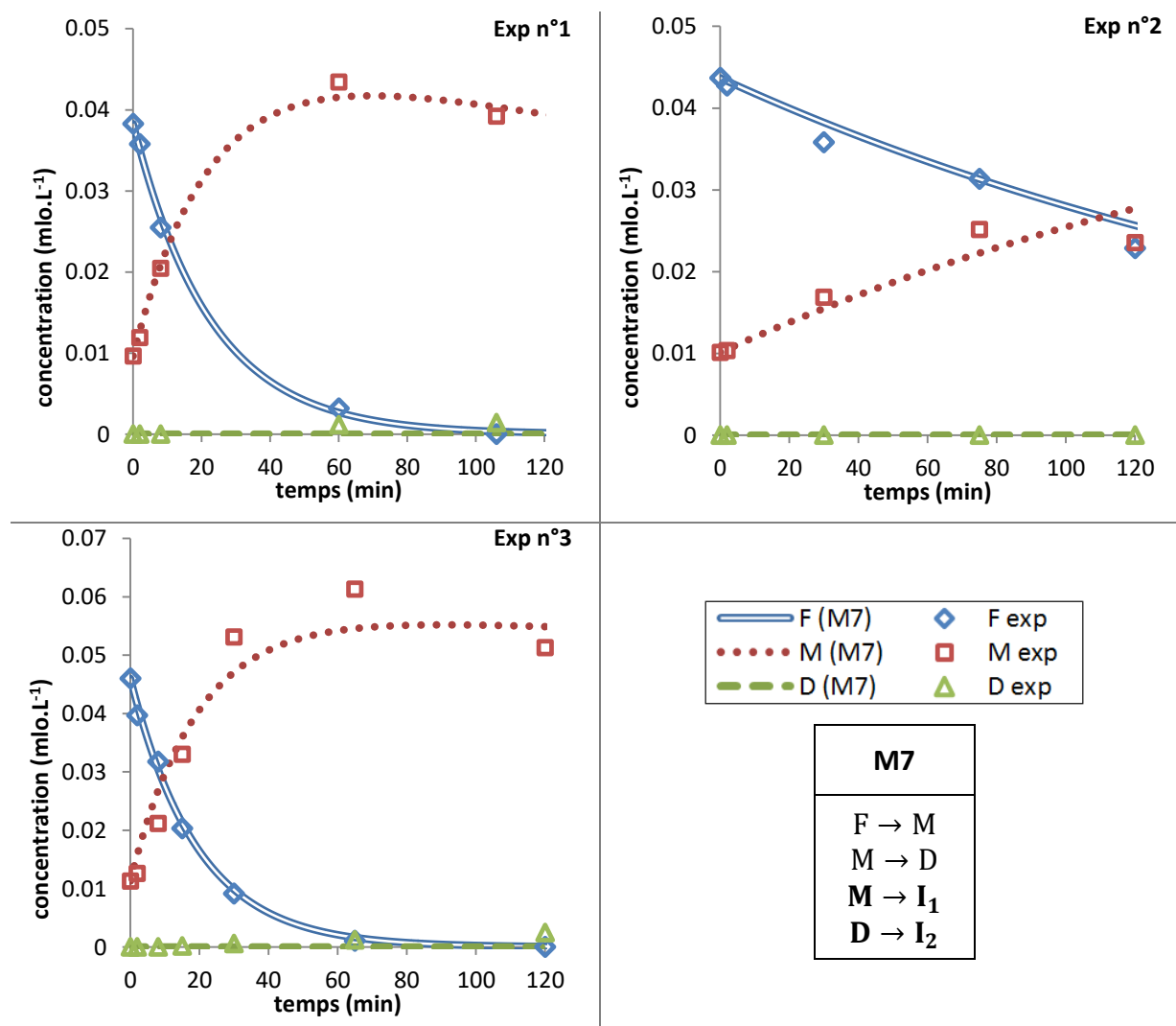
Ainsi la valeur du seuil défini pour juger l'adéquation des modèles doit être revue à la hausse, et l'évaluation graphique de l'adéquation des modèles doit être prise en considération par l'expérimentateur pour compléter le résultat statistique.

Le Tableau 12 indique les résultats du test d'adéquation après ces trois expériences initiales. On observe que tous les modèles représentent bien les données expérimentales. A ce stade, il n'est donc pas possible de discriminer les modèles.

Tableau 12 – Résidu des moindres carrés et test du χ^2 pour chacun des modèles, après les trois expériences initiales

	M2	M3	M4	M5	M6	M7
RSS	49,72	46,96	46,93	47,61	47,53	44,89
RSS/ χ^2	0,76	0,72	0,72	0,76	0,76	0,71
Validité	✓	✓	✓	✓	✓	✓

A titre d'illustration, la Figure 36 montre comment le modèle M7 (qui considère la dégradation de M et D et la formation de deux impuretés) prédit les données expérimentales. Les autres modèles prédisent les données expérimentales avec la même précision (résultats non présentés).

**Figure 36 – Illustration de l'adéquation du modèle 7 avec les données expérimentales**

La planification d'une nouvelle expérience apparaît donc nécessaire pour pouvoir discriminer les modèles.

III.3.3 Expérience n°4

III.3.3.1 Planification de l'expérience n°4

L'optimisation du critère de Buzzi-Ferraris (Cf. section III.1.2) fournit les nouvelles conditions opératoires optimales pour discriminer les modèles (Tableau 13Tableau 13).

Au préalable, nous choisissons de montrer, pour cette première planification, l'évolution de la valeur du critère avec les générations de l'algorithme génétique, ce qui illustre la vitesse de convergence de l'algorithme vers la solution. Il y a ici 250 générations de 100 individus. A raison d'une durée d'environ 5 s pour le calcul d'une valeur du critère de Buzzi-Ferraris, cela représente 34 h de calcul.

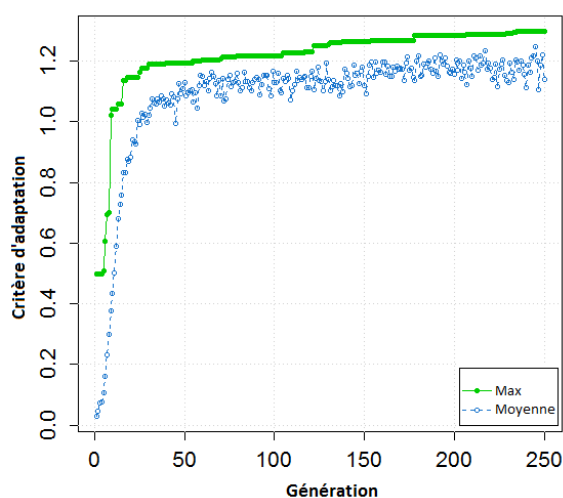


Figure 37 – Représentation des valeurs maximales et moyennes du critère d'adaptation de l'algorithme génétique (critère de Buzzi-Ferraris) à chaque nouvelle génération

Pour cette nouvelle expérience planifiée, les paramètres expérimentaux choisis sont les concentrations en ferrocène et en catalyseur (H_3PO_4), la température, et la durée maximale de réaction. Le nombre d'échantillons proposé est de 5 et temps associés à leur prise sont fixés à $1/16^{\text{e}}$, $1/8^{\text{e}}$, $1/4^{\text{e}}$ et à la moitié de la durée maximale de réaction, en plus du dernier point. Cette répartition permet d'obtenir plus de points aux temps courts, lorsque le système n'a pas encore atteint un état final stable.

L'objectif étant de limiter le nombre de variables expérimentales, la concentration initiale d'acétylferrocène n'est pas choisie comme variable expérimentale ; elle est gardée fixée à la même concentration que pour les expériences n°1 à 3, soit $0,01 \text{ mol.L}^{-1}$.

Tableau 13 – Planification de l'expérience n°4 : bornes de l'espace de recherche et résultats de l'optimisation

	Borne min	Borne max	Optimum (Exp n°4)
Température (K)	313	373	345,1
$[F]_{(t=0)}$ (mol.L ⁻¹)	0,01	0,1	0,1
H ₃ PO ₄ (eq _{ferrocène})	1	10	10
Durée de la réaction (min)	16	180	173,4

Le Tableau 13 indique tout d'abord les bornes du domaine expérimental d'étude pour les variables expérimentales choisies. Ces bornes ont été choisies de telle sorte qu'elles couvrent l'ensemble des gammes identifiées dans la littérature.

Le Tableau 13 présente également les conditions associées à la nouvelle expérience planifiée (n°4). On observe que la planification propose une expérience dans les concentrations les plus élevées en ferrocène (0,1 mol.L⁻¹) et en acide phosphorique (10 eq, 1 mol.L⁻¹), et pour un temps de réaction très élevé. La température reste au milieu du domaine.

Le comportement des 6 modèles (calculé avec les paramètres estimés après les trois expériences initiales) dans les conditions proposées ci-dessus est présenté par la Figure 38.

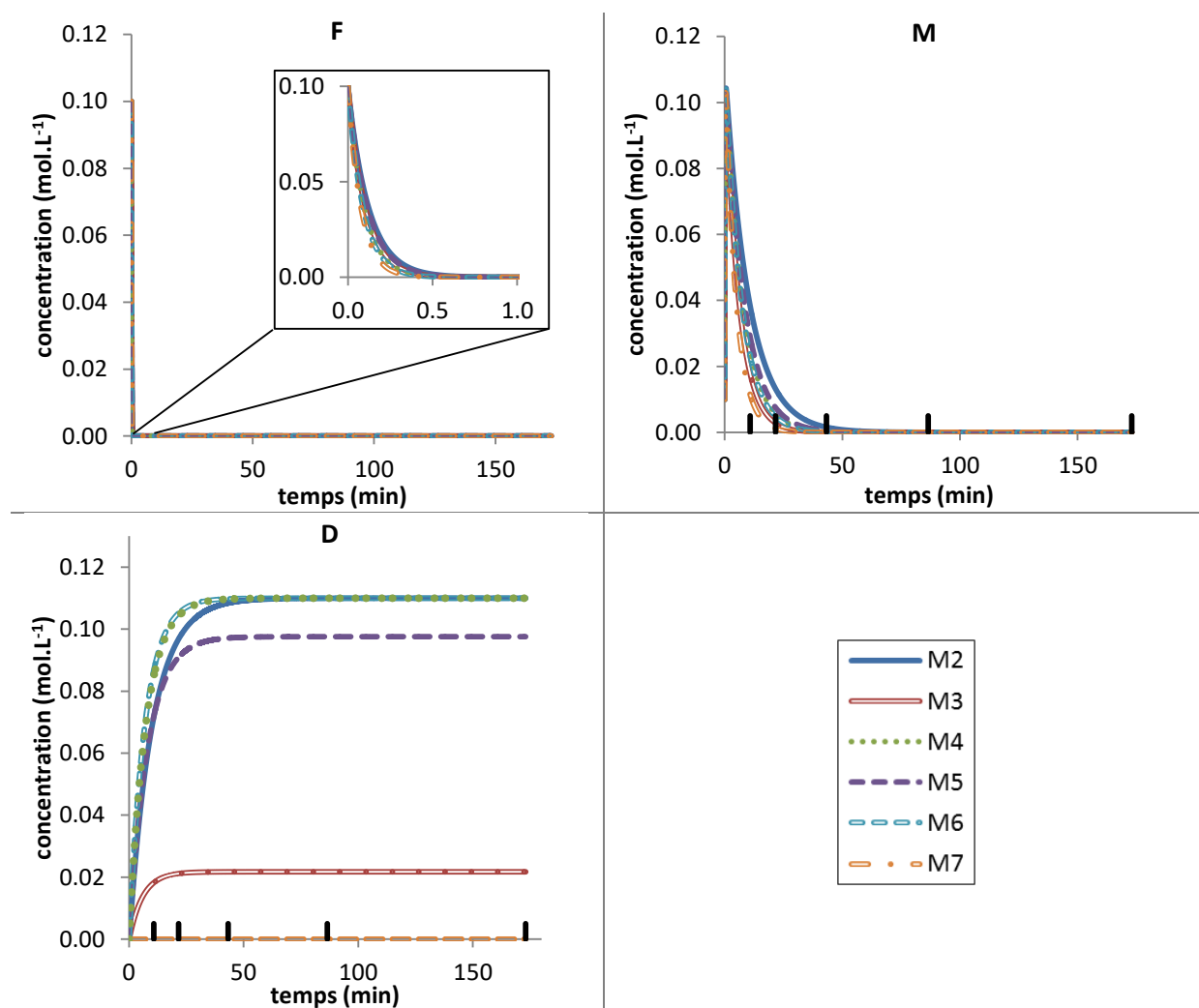


Figure 38 – Profils de concentration du ferrocène, de l'acétyl- et du diacétylferrocène modélisé par chaque modèle pour l'expérience n°4, en utilisant les paramètres cinétiques estimés après les expériences n°1 à 3.

Il apparaît clairement que la différence entre les modèles se fait principalement en termes de concentration en diacétylferrocène. En effet, quel que soit le modèle, le ferrocène disparaît extrêmement rapidement en formant l'acétylferrocène, puis ce dernier forme lentement le diacétylferrocène.

En revanche, en fonction des modèles, le diacétylferrocène est soit un produit de réaction (modèles M2, M3, M5) soit un réactif (modèles M4, M6, M7). Il doit donc être aisé de trouver des conditions pour lesquelles le comportement du diacétylferrocène est différent entre les modèles.

L'expérience n°4 va maintenant être implémentée expérimentalement, selon les conditions définies dans le Tableau 13.

III.3.3.2 Réalisation de l'expérience n°4

Les données expérimentales obtenues dans les conditions définies pour l'expérience n°4 (Tableau 13) sont présentés sur la Figure 39.

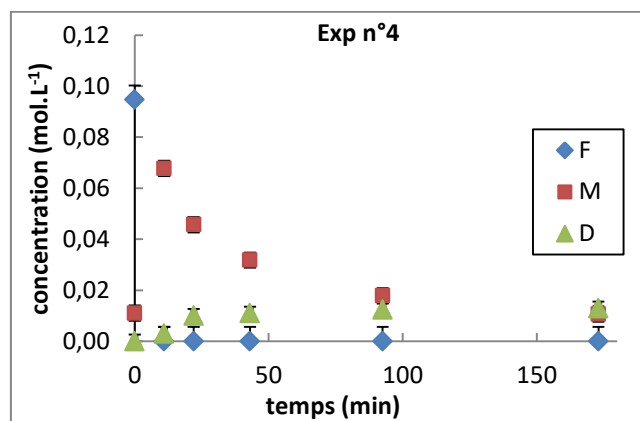


Figure 39 – Profils expérimentaux des concentrations du ferrocène, de l'acétyl- et du diacétylferrocène pour l'expérience n°4

On observe une formation de diacétylferrocène beaucoup plus importante que pour les expériences précédentes. Cependant la consommation d'acétylferrocène et la production du diacétylé sont beaucoup moins fortes que prévues par les modèles (de 0,02 à 0,11 mol.L⁻¹ en fonction du modèle, après 120 min, si l'on se réfère à la Figure 38, contre 0,1 mol.L⁻¹ expérimentalement). Ce n'est cependant pas surprenant ; étant donné la très faible quantité de diacétylferrocène formé au cours des expériences initiales, l'estimation des paramètres cinétiques liés à ce composé est très peu fiable. Cette nouvelle expérience, avec une production de diacétylé plus importante (même si moins importante que prévue), va permettre de bien améliorer la précision de l'estimation. Ce cas de figure met en lumière deux points très importants de la méthode de planification :

- ✓ Le caractère séquentiel de la méthode : l'estimation des paramètres cinétiques se construit progressivement et simultanément à la discrimination des modèles. Ce travail séquentiel permet, à chaque étape, d'adapter la planification à la modélisation cinétique et réciproquement.
- ✓ La faible précision des paramètres cinétiques, au premier stade de la planification, illustre la pertinence de l'utilisation du critère de Buzzi-Ferraris, qui la prend en considération. En effet ce dernier dépend des matrices de variance-covariance sur les paramètres de chaque modèle.

III.3.3.3 Nouvelle identification des paramètres cinétiques

Le Tableau 14 présente les résultats de la nouvelle identification des paramètres cinétiques.

Tableau 14 - Paramètres cinétiques des modèles M2 à M7 estimés après l'expérience n°4

	M2	M3	M4	M5	M6	M7
(1)	$F \rightarrow M$	$F \rightarrow M$	$F \rightarrow M$	$F \rightarrow M$	$F \rightarrow M$	$F \rightarrow M$
(2)	$M \rightarrow D$	$M \rightarrow D$	$M \rightarrow D$	$M \rightarrow D$	$M \rightarrow D$	$M \rightarrow D$
(3)	$F \rightarrow I_1$	$M \rightarrow I_1$	$D \rightarrow I_1$	$F \rightarrow I_1$	$F \rightarrow I_1$	$M \rightarrow I_1$
(4)				$M \rightarrow I_2$	$D \rightarrow I_2$	$D \rightarrow I_2$
κ_1	27,353	28,814	31,656	27,803	33,359	28,47
κ_2	15,766	16,867	43,408	20,799	48,626	16,99
κ_3	52,667	38,117	36,171	38,905	49,327	62,12
κ_4				48,934	11,740	28,24
E_1 (K)	8 606	9 240	10 144	8 898	10 645	9 149
E_2 (K)	7 234	7 674	16 168	9 028	18 079	7 708
E_3 (K)	17 346	14 371	12 967	13 488	16 735	22 647
E_4 (K)				18 179	4 739	19 121
α	3,37	3,06	3,18	3,04	3,30	3,03

Par rapport à l'estimation précédente (Tableau 10), l'ordre de grandeur des paramètres associés à l'acylation du ferrocène ($F \rightarrow M$) est conservé, ainsi que la valeur du paramètre α . Les paramètres des autres réactions ont été logiquement réévalués à d'autres valeurs. Ceci était attendu en raison de la production consécutive de diacétylferrocène.

III.3.3.4 Discrimination des modèles

Le Tableau 15 présente les résidus et résultats du test du χ^2 après l'expérience n°4. L'évaluation de la validité des modèles n'est pas très concluante pour la plupart des modèles. Les meilleurs modèles sont M3, M5 et M7, tandis que M2 paraît clairement non valide. Cependant même l'adéquation des meilleurs modèles est discutable.

Tableau 15 – Résidu des moindres carrés et test du χ^2 pour chacun des modèles, après l'expérience n°4

	M2	M3	M4	M5	M6	M7
RSS	757,40	143,31	252,64	121,31	206,82	139,94
RSS/ χ^2	9,05	1,71	3,02	1,41	2,41	1,63
Validité	xx	≈	×	≈	≈	≈

La Figure 40 montre les profils de concentration d'acétylferrocène pour chaque expérience et ceux prédits par l'ensemble des modèles, après la ré-estimation des paramètres. Cette concentration a été choisie car c'est sur cette dernière que la réponse des modèles pose le plus de problèmes.

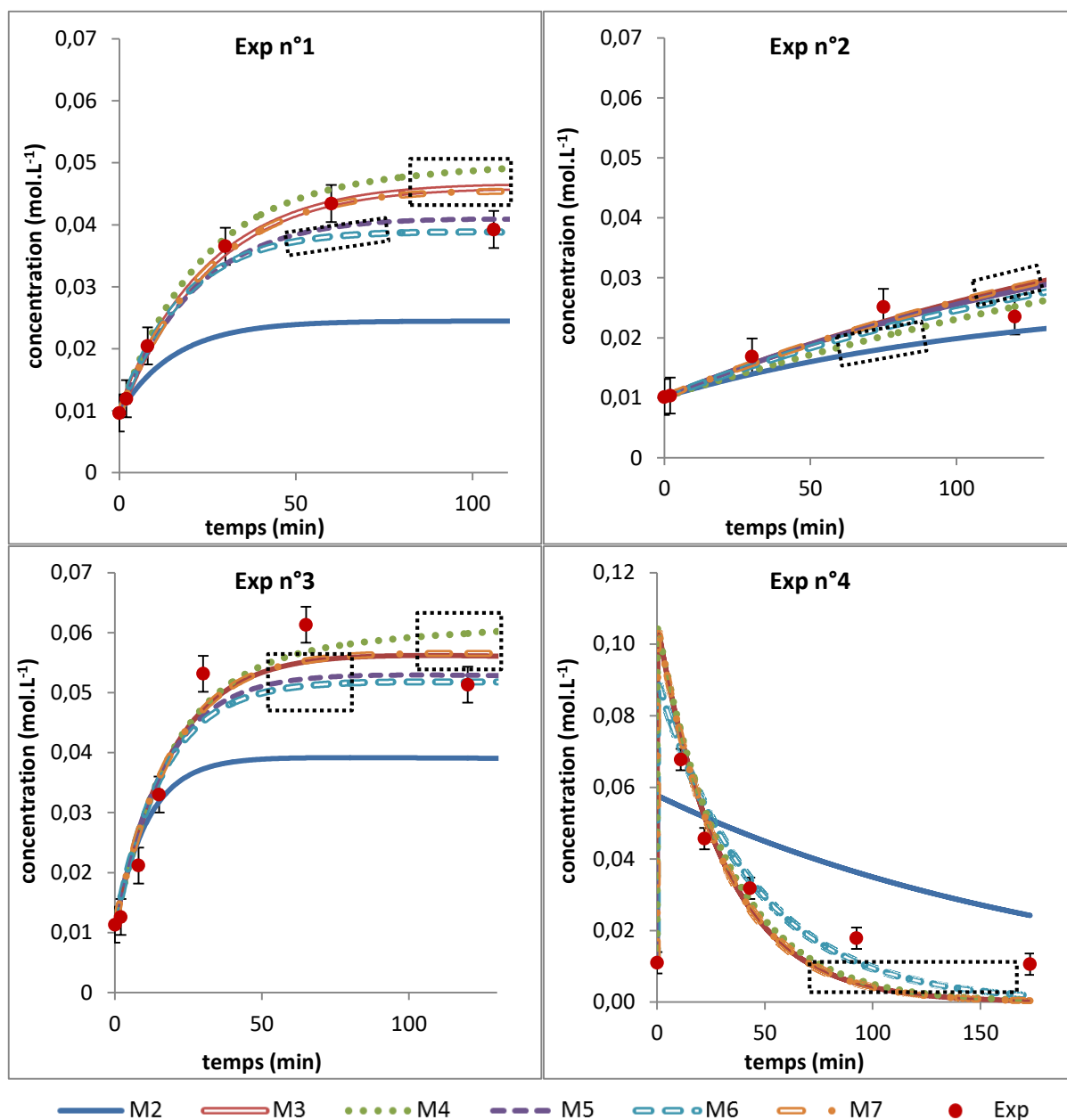


Figure 40 – Profils des concentrations d'acétylferrocène données par les expériences 1 à 4 et calculées par les modèles. Les encadrés en pointillé indiquent les régions où les modèles représentent mal les données expérimentales.

Sur ces figures, les zones mal modélisées par les modèles sont mises en évidence par des encadrés en pointillé. On observe un écart entre les modèles et l'expérience sur les temps longs en particulier, à partir de 50 min environ. Ce biais est donc probablement causé par la mauvaise modélisation des réactions lentes (diacylation et formation des impuretés) consécutives à l'acylation du ferrocène ($F \rightarrow M$). Ceci n'est pas étonnant, dans la mesure où les réactions de formation des impuretés sont modélisées de la manière la plus empirique (peu de connaissances acquises sur ces dernières).

Pour pallier ces problèmes, il est nécessaire de réévaluer le choix des modèles, notamment en proposant d'autres modèles avec des structures de loi cinétiques un peu différentes. Si l'on reprend la procédure générale (Figure 34), nous passons de l'étape C à l'étape A2 après avoir évalué qu'aucun modèle ne convient.

III.3.4 Proposition des nouveaux modèles

Deux modifications différentes sont proposées sur les modèles.

III.3.4.1 Différents coefficients α

Le facteur α indique l'influence de la concentration en catalyseur sur les vitesses de réaction. Pour les modèles M2 à M7, le même coefficient est utilisé pour les équations de cinétique de toutes les réactions. Nous proposons maintenant, un même facteur pour les deux acylations ($F \rightarrow M$ et $M \rightarrow D$) et un second pour les formations d'impuretés (I_1 et I_2). En effet, nous n'avons pas de connaissances sur la nature de l'influence du catalyseur sur les réactions secondaires, et donc rien ne laisse penser que cette influence est similaire à celle sur les réactions d'acylation. Par contre, la similarité entre les réactions de même famille justifie l'utilisation d'un même coefficient pour chaque famille. Pour l'acylation par exemple, le catalyseur suit exactement le même mécanisme : il active l'anhydride acétique. Les nouveaux modèles ainsi construits seront nommés M2' à M7'. Les équations de modèles modifiées sont données par les équations (127) à (129).

La loi de vitesse des réactions d'acylation s'exprime selon :

$$r_{a,1} = \exp(\kappa_1 - E_1/T) \times [H_3PO_4]^{\alpha_1} \times [F] \quad (127)$$

$$r_{a,2} = \exp(\kappa_2 - E_2/T) \times [H_3PO_4]^{\alpha_1} \times [M] \quad (128)$$

Et la loi de vitesse pour les réactions de formation des impuretés selon :

$$r_{i,i} = \exp(\kappa_i - E_i/T) \times [H_3PO_4]^{\alpha_2} \times [C_i] \quad (129)$$

Où α_1 et α_2 sont les ordres par rapport au catalyseur, toujours à déterminer, pour les acylations et la (ou les) formations d'impuretés respectivement. Selon le modèle, il y a une ou deux réactions de formation d'impuretés, et donc une ou deux lois de vitesse. $[C_i]$ correspondra alors à $[F_i]$, $[M_i]$ ou $[D_i]$.

III.3.4.2 Dégradation du catalyseur

Nous proposons également de modifier l'hypothèse quant à l'implication du H_3PO_4 dans la formation des impuretés. Pour ces modèles, l'acide phosphorique ne sera pas considéré comme un catalyseur mais comme un réactif classique pour la formation des impuretés. Le bilan matière inclus donc

l'équation de dégradation de H_3PO_4 , donnée par l'équation (130). Pour ces modèles, la distinction entre les deux coefficients α_1 et α_2 apportés dans le paragraphe III.3.4.1 est aussi utilisée. Ces modèles seront notés M2'' à M7''.

$$\frac{d[H_3PO_4]}{dt} = \sum_i \exp(\kappa_i - E_i/T) \times [H_3PO_4]^{\alpha_2} \times [C_i] \quad (130)$$

Selon les modèles, H_3PO_4 est consommé par une ou deux réactions et $[C_i]$ correspond à $[F_i]$, $[M_i]$ ou $[D_i]$.

III.3.4.3 Identification des paramètres cinétiques des nouveaux modèles

A partir des quatre expériences présentées précédemment, les paramètres cinétiques des nouveaux modèles sont estimés (Tableau 16).

Tableau 16 – Paramètres cinétiques des nouveaux modèles M2' à M7', estimés après l'expérience n°4

	M2'	M3'	M4'	M5'	M6'	M7'
(1)	$F \rightarrow M$	$F \rightarrow M$	$F \rightarrow M$	$F \rightarrow M$	$F \rightarrow M$	$F \rightarrow M$
(2)	$M \rightarrow D$	$M \rightarrow D$	$M \rightarrow D$	$M \rightarrow D$	$M \rightarrow D$	$M \rightarrow D$
(3)	$F \rightarrow I_1$	$M \rightarrow I_1$	$D \rightarrow I_1$	$F \rightarrow I_1$	$F \rightarrow I_1$	$M \rightarrow I_1$
(4)				$M \rightarrow I_2$	$D \rightarrow I_2$	$D \rightarrow I_2$
κ_1	13,567	34,542	28,353	30,683	33,202	35,03
κ_2	9.814	15,160	10,089	18,597	49,642	16,75
κ_3	47,169	42,122	34,083	58,890	79,998	56,45
κ_4				37,415	10,785	26,43
E_1	4 388	11 058	9 090	9 807	10 621	11 215
E_2	5 208	7 084	4 635	8 310	18 652	7 619
E_3	15 801	15 779	12 213	19 844	26 886	20 731
E_4				14 336	4 930	30 000
α_1	2,44	3,28	3,06	3,18	3,26	3,31
α_2	4,40	1,95	4,01	4,17	4,67	2,11

Tableau 17 – Paramètres cinétiques des nouveaux modèles M2'' à M7'' (avec dégradation du catalyseur), estimés après l'expérience n°4

	M2''	M3''	M4''	M5''	M6''	M7''
(1)	$F \rightarrow M$	$F \rightarrow M$	$F \rightarrow M$	$F \rightarrow M$	$F \rightarrow M$	$F \rightarrow M$
(2)	$M \rightarrow D$	$M \rightarrow D$	$M \rightarrow D$	$M \rightarrow D$	$M \rightarrow D$	$M \rightarrow D$
(3)	$F \rightarrow I_1$	$M \rightarrow I_1$	$D \rightarrow I_1$	$F \rightarrow I_1$	$F \rightarrow I_1$	$M \rightarrow I_1$
(4)				$M \rightarrow I_2$	$D \rightarrow I_2$	$D \rightarrow I_2$
κ_1	12,523	34,080	28,71	34,929	34,178	35,19
κ_2	11,837	12,952	10,77	23,692	48,285	13,10
κ_3	47,563	41,755	33,49	88,367	89,147	57,24
κ_4				36,564	23,152	39,20
E_1	4 112	10 905	9 205	11 164	10 930	11 262
E_2	5 905	6 330	4 869	10 076	18 167	6 339
E_3	16 013	15 626	12 008	29 953	30 000	20 991
E_4				13 935	9 076	15 680
α_1	2,29	3,28	3,07	3,34	3,30	3,32
α_2	4,00	2,04	4,00	4,43	4,79	2,17

Les Tableau 16 et Tableau 17 mettent en évidence un certain nombre de points :

- ✓ Le paramètre α_1 reste proche de 3 pour l'ensemble des modèles (sauf M2' et M2''). La modélisation de l'influence du catalyseur sur les acylations reste donc très proche entre les nouveaux (Mi' et Mi'') et les anciens modèles (Mi). D'ailleurs les paramètres cinétiques de ces réactions (κ_1 , κ_2 , E_1 et E_2) changent peu (sauf pour M2' et M2'') ;
- ✓ Le paramètre α_2 est proche de 4 pour les modèles M2', M2'', M4', M4'', M5', M5'', M6' et M6'' ; et approximativement égal à 2 pour M3', M3'', M7' et M7''. Ceci semble confirmer que la distinction de deux paramètres α_1 et α_2 est nécessaire. On verra d'ailleurs par la suite que les nouveaux modèles prédisent mieux les expériences réalisées (Cf. Figure 41 et Tableau 16)
- ✓ La différence entre les deux types de nouveaux modèles (Mi' et Mi'') est assez faible. Les paramètres cinétiques sont proches ;
- ✓ Les énergies d'activations sont généralement plus importantes pour les réactions secondaires. La vitesse de ces réactions est donc plus accélérée par l'augmentation de la température que celle des réactions d'acylation du ferrocène.

L'hypothèse de la consommation ou non de H_3PO_4 par les réactions secondaires semble avoir peu d'influence. En effet, les impuretés se forment lorsqu'il y a un fort excès de catalyseur. Or à 10 équivalents en ferrocène initial en début de réaction (Exp. n°4), même si les réactions de formation

d'impuretés étaient totales (ce qui est loin d'être le cas), la concentration en H_3PO_4 ne tomberait qu'à 9 équivalents en ferrocène initiale, soit 90% de la quantité de départ.

III.3.4.4 Discrimination des modèles

Le Tableau 18 présente le résidu et le test du χ^2 pour l'ensemble des nouveaux modèles (M_i' et M_i''). A titre indicatif, la Figure 41 compare les profils de concentration de l'acétylferrocène prédits par le modèle M7 et par les nouveaux modèles M7' et M7''.

Tableau 18 – Résidu des moindres carrés et test du χ^2 pour chacun des nouveaux modèles (expériences n°1 à 4)

	M2'	M3'	M4'	M5'	M6'	M7'
RSS	375,761	131,271	253,346	93,07	120,42	129,88
RSS/ χ^2	4,43	1,55	3,00	1,13	1,46	1,57
Validité	x	≈	x	≈	≈	≈
	M2''	M3''	M4''	M5''	M6''	M7''
RSS	333,35	117,28	252,72	85,73	115,65	114,11
RSS/ χ^2	3,93	1,38	2,98	1,01	1,36	1,35
Validité	x	≈	≈x	≈√	≈	≈

L'évaluation de la validité des modèles (Tableau 18) indique une amélioration de l'adéquation des modèles, pour les nouveaux modèles (M_i' et M_i''), par rapport aux modèles initiaux (M_i). L'évolution est essentiellement liée à la différenciation des paramètres α_1 et α_1 . Cependant, le test du χ^2 ne reste pas très concluant pour les modèles M2', M2'', M4' et M4''.

La Figure 41 confirme la meilleure adéquation des nouveaux modèles M7' et M7'' (par rapport à M7) sur la prédiction de l'expérience 1 (encadré en pointillé). Elle montre aussi que la différence entre les modèles M7' et M7'' est très faible. Des conclusions identiques peuvent être formulées pour les modèles M3', M3'', M5', M5'' et M6' et M6'' (résultats non montrés).

Au regard de ces résultats, il a été décidé d'éliminer les modèles M2', M2'', M4' et M4''. Il reste ainsi 8 modèles en compétition. Une 5^{ème} expérience va être planifiée pour discriminer ces modèles restants.

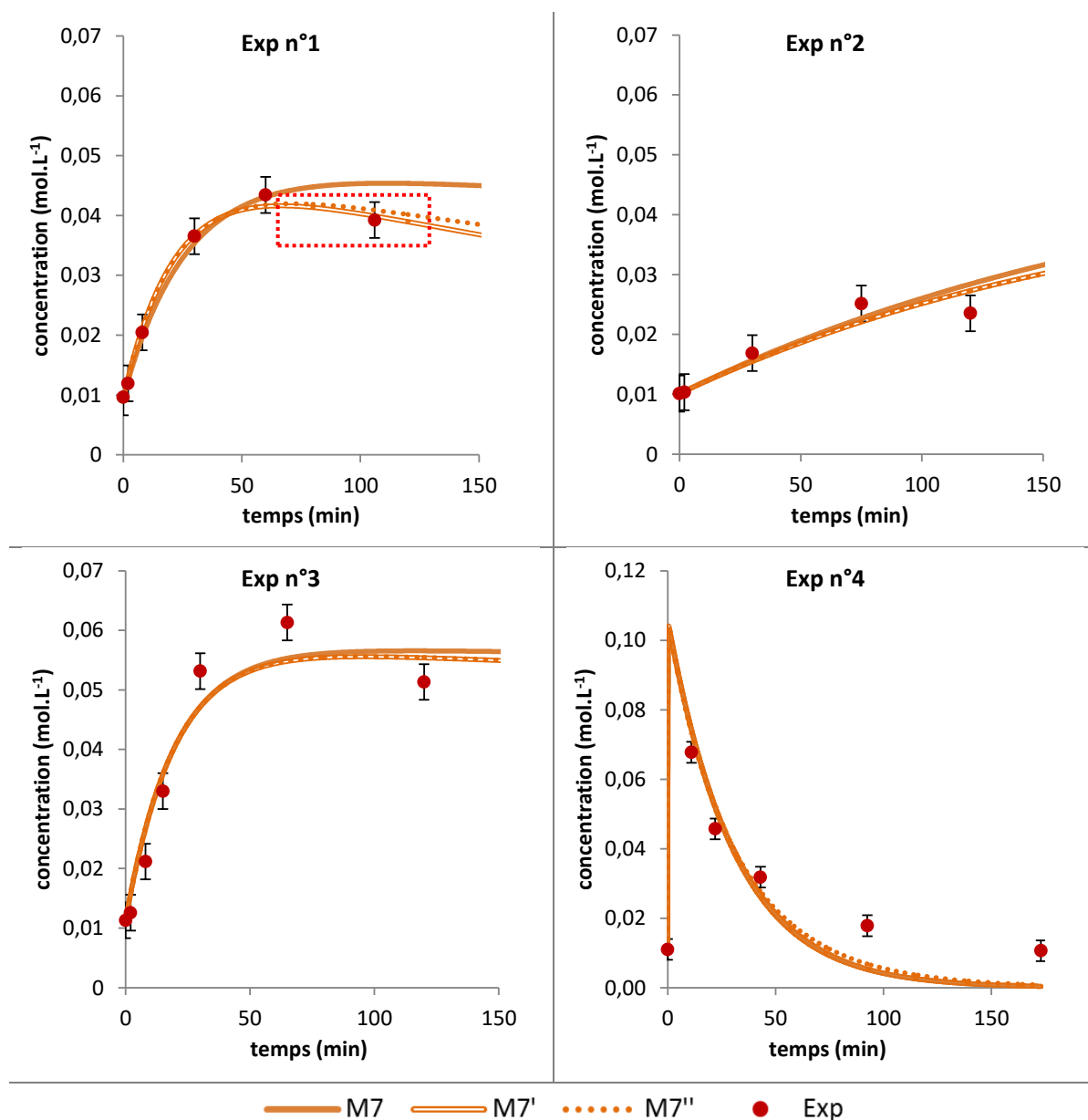


Figure 41 – Profils des concentrations d'acétylferrocène données par les expériences 1 à 4 et calculées par les modèles M7, M7' et M7''. L'encadré en pointillé rouge indique la région où les nouveaux modèles (M7i et M7'') représentent mieux les données expérimentales.

III.3.5 Expérience n°5

III.3.5.1 Planification de l'expérience n°5

Pour cette expérience, la concentration initiale en acétylferrocène est augmentée de 0,1 à 0,5 mol/L, afin de mieux favoriser la formation de diacétylferrocène.

Toujours planifiées avec le critère de Buzzi-Ferraris, et dans le même domaine opératoire (Tableau 13), les conditions expérimentales optimales associées à l'expérience n°5 sont données dans le Tableau 19. La température est la même que pour l'expérience n°4 (73°C), et un temps maximal de

réaction est planifié (180 min) au lieu des 173 min de l'expérience n°4. En revanche, la concentration en ferrocène change de 0,1 à 0,054 mol.L⁻¹.

Tableau 19 – Planification de l'expérience n°5 : résultats de l'optimisation

Optimum (Exp n°5)	
Température (K)	346
[F] ₀ (mol.L ⁻¹)	0,054
H ₃ PO ₄ (eq. ferrocène)	10
Durée max (min)	180

La différence principale entre les expériences n°4 et n°5 réside donc dans les concentrations initiales en catalyseur et en ferrocène qui diminuent et celle en acétylferrocène qui augmente. Cette configuration devrait aider à discriminer entre les modèles qui proposent ou qui ne proposent pas la production d'impureté à partir de l'acétylferrocène.

Cela se vérifie clairement lorsque l'expérience est simulée avec tous les modèles (Figure 42). Les réponses des modèles M6' et M6'' diffèrent nettement de celles des autres modèles pour le diacétylferrocène ; en effet, pour ces derniers, l'acétylferrocène n'est que consommé pour former le diacétylé (et non une d'impureté), ainsi le diacétylé est produit en beaucoup plus grande quantité pour ces modèles.

Les modèles M3', M3'', M7' et M7'' donnent des réponses très semblables ; en effet, la production d'impureté par le diacétylferrocène est très lente par rapport à celle par l'acétylferrocène comme le proposent les modèles M7' et M7'' (Tableau 16). Si le premier est négligeable devant la seconde, il est normal que ces modèles aient une réponse très proche.

Les modèles M5' et M5'' prédisent une plus faible consommation d'acétylferrocène au cours de la synthèse, et également une production d'impuretés plus faible en comparaison des modèles M3', M3'', M7' et M7''.

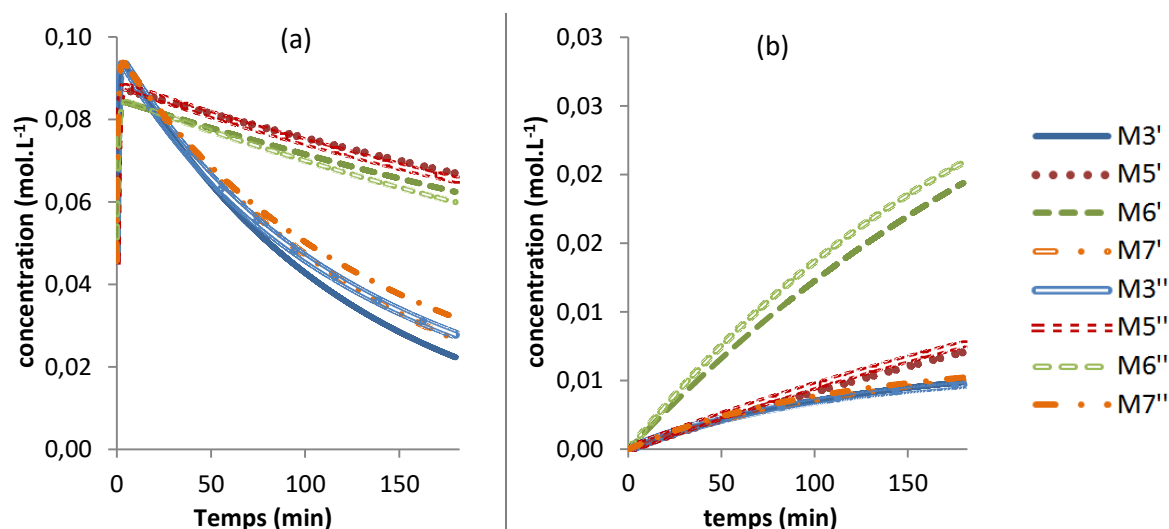


Figure 42 – Profils de concentration de (a) l'acétylferrocène et du (b) diacétylferrocène modélisés par chaque modèle encore en compétition pour l'expérience n°5, en utilisant les paramètres cinétiques estimés après les expériences n°1 à 4.

III.3.5.2 Réalisation de l'expérience n°5

L'expérience n°5 a été réalisée : les profils de concentrations associés sont présentés sur la Figure 43. Il peut être observé que les modèles (dont les paramètres sont estimés à partir des quatre premières expériences) ne permettent pas de reproduire les points expérimentaux. En particulier, la modélisation des réactions de faible amplitude (diacylation en particulier) reste encore limitée. Cependant, la production de diacétylferrocène est assez significative pour cette expérience, et devrait permettre d'améliorer la représentation de l'évolution du diacétylferrocène. La ré-estimation des paramètres va à nouveau corriger les valeurs des paramètres cinétiques.

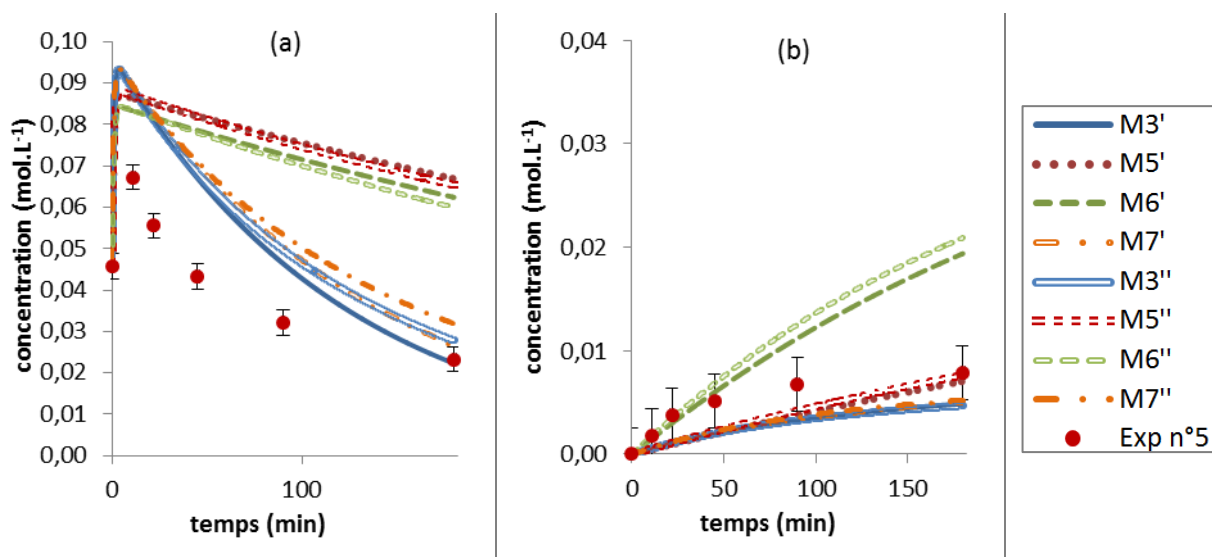


Figure 43 – Profils de concentration de (a) l'acétylferrocène et du (b) diacétylferrocène, de l'expérience n°5

Notons que le profil de concentration du ferrocène n'est pas montré car le composé est consommé presque instantanément, les points expérimentaux sont tous à une concentration nulle.

III.3.5.3 Nouvelle identification des paramètres cinétiques

La nouvelle identification est présentée dans les Tableau 20 et Tableau 21.

Tableau 20 – Valeur des paramètres cinétiques des modèles de 2^{nde} génération (M_i'), estimés après l'expérience n°5

	M3'	M5'	M6'	M7'
(1)	$F \rightarrow M$	$F \rightarrow M$	$F \rightarrow M$	$F \rightarrow M$
(2)	$M \rightarrow D$	$M \rightarrow D$	$M \rightarrow D$	$M \rightarrow D$
(3)	$M \rightarrow I_1$	$F \rightarrow I_1$	$F \rightarrow I_1$	$M \rightarrow I_1$
(4)		$M \rightarrow I_2$	$D \rightarrow I_2$	$D \rightarrow I_2$
κ_1	27,286	29,224	6,376	33,65
κ_2	36,124	19,210	40,435	29,75
κ_3	22,502	20,000	28,036	26,03
κ_4		29,017	22,505	45,000
E_1 (K)	8 784	9 401	2 324	10 771
E_2 (K)	14 287	8 443	15 243	12 075
E_3 (K)	8 959	60 000	10 083	10 174
E_4 (K)		11 209	8 327	30 000
α_1	2,89	2,97	1,76	3,23
α_2	1,49	1,50	2,28	1,51

Tableau 21 – Valeur des paramètres cinétiques estimés des modèles de 3^e génération (M_i''), après l'expérience n°5

	M3''	M5''	M6''	M7''
(1)	$F \rightarrow M$	$F \rightarrow M$	$F \rightarrow M$	$F \rightarrow M$
(2)	$M \rightarrow D$	$M \rightarrow D$	$M \rightarrow D$	$M \rightarrow D$
(3)	$M \rightarrow I_1$	$F \rightarrow I_1$	$F \rightarrow I_1$	$M \rightarrow I_1$
(4)		$M \rightarrow I_2$	$D \rightarrow I_2$	$D \rightarrow I_2$
κ_1	32,303	32,375	4,245	32,88
κ_2	10,932	5,574	25,987	17,91
κ_3	33,393	20,000	26,050	28,57
κ_4		26,174	13,273	35,71
E_1 (K)	10 409	10 412	1 615	10 582
E_2 (K)	5 533	3 681	10 219	7 924
E_3 (K)	12 697	30 000	9 450	11 036
E_4 (K)		10 204	5 100	14 674
α_1	3,04	3,08	1,71	3,08
α_2	1,53	1,51	2,21	1,51

La principale observation à cette étape est l'impossibilité pour les modèles M5', M5'' et M7' d'identifier les paramètres cinétiques de la réaction de formation d'une impureté qui n'implique pas l'acétylferrocène (nombres barrés dans le tableau) : $F \rightarrow I_1$ pour M5' et M5'', $D \rightarrow I_2$ pour M7'.

En effet, d'après ces trois modèles, une fois l'identification des paramètres effectuée, seule la formation d'une impureté par l'acétylferrocène a lieu. Ainsi, la réaction secondaire impliquant le ferrocène n'a pas lieu pour M5' et M5'', et la réaction secondaire avec le diacétylferrocène n'a pas lieu pour M7'. De ce fait, dans ces conditions ces modèles proposent le même mécanisme que M3' (ou M3''). Il n'est donc pas pertinent de conserver par la suite ces modèles.

Par contre, le constat n'est pas le même sur le modèle M7''. Dans ce cas, il semblerait que la consommation de H_3PO_4 permette de proposer la réaction secondaire impliquant le diacétylferrocène. Quant à savoir quel schéma est le plus pertinent entre M3', M3'', M6', M6'', M7' et M7'', c'est l'étape suivante de discrimination des modèles qui le déterminera.

La deuxième observation notable est l'identification de valeurs très différentes pour les facteurs α_2 , et ce, quel que soit le modèle. Alors que l'identification des paramètres après l'expérience n°4 proposait des valeurs proche de 4 pour M5', M5'', M6' et M6'' et proche de 2 pour M3', M3'', M7' et M7'', après l'expérience n°5, α_2 est évaluée presque à l'identique à 1,50 pour tous les modèles sauf M6' et M6''.

Les difficultés (la variabilité) d'identification des paramètres des réactions secondaires sont aisées à expliquer. Les concentrations en impuretés n'étant pas mesurées, les concentrations des dérivés du ferrocène sont utilisées pour l'identification des paramètres de toutes les réactions. Comme la réaction d'acylation du ferrocène est prépondérante, elle a beaucoup plus d'influence sur l'estimation paramétrique.

Ces difficultés d'identification sont aussi visibles sur les niveaux des énergies d'activation, eux aussi réévalués. Pour certains modèles, les réactions secondaires et de diacylation n'ont pas une énergie d'activation beaucoup plus élevée que celle de la mono-acylation du ferrocène, contrairement à ce que l'on observait initialement. Pour M3' par exemple, la formation de l'impureté a même une énergie d'activation inférieure à celle de la mono-acylation.

III.3.5.4 Discrimination des modèles

Le Tableau 22 présente le résidu et le test du χ^2 pour l'ensemble des modèles.

Tableau 22 – Résidu des moindres carrés et test du χ^2 pour chacun des modèles, après l'expérience n°5

	M3'	M5'	M6'	M7'
RSS	373,365	371,51	510,34	372,05
RSS/ χ^2	3,55	3,61	4,95	3,61
Validité	\approx	(\approx)	\times	(\approx)
	M3''	M5''	M6''	M7''
RSS	342,15	338,41	470,21	339,56
RSS/ χ^2	3,25	3,29	4,56	3,30
Validité	\approx	(\approx)	\times	\approx

Les modèles M3', M3'', M5', M5'', M7' et M7'' ont le même niveau avec le test du χ^2 , ce qui est tout à fait normal puisque ces modèles donnent les mêmes réponses expérimentales (sauf M7'', qui reste cependant très proche). Seuls les modèles M6' et M6'' ont une valeur de test plus élevée. Comme ces derniers modèles se démarquent des autres de façon négative, nous choisissons de les éliminer.

La Figure 44 présente les prédictions du modèle M6'.

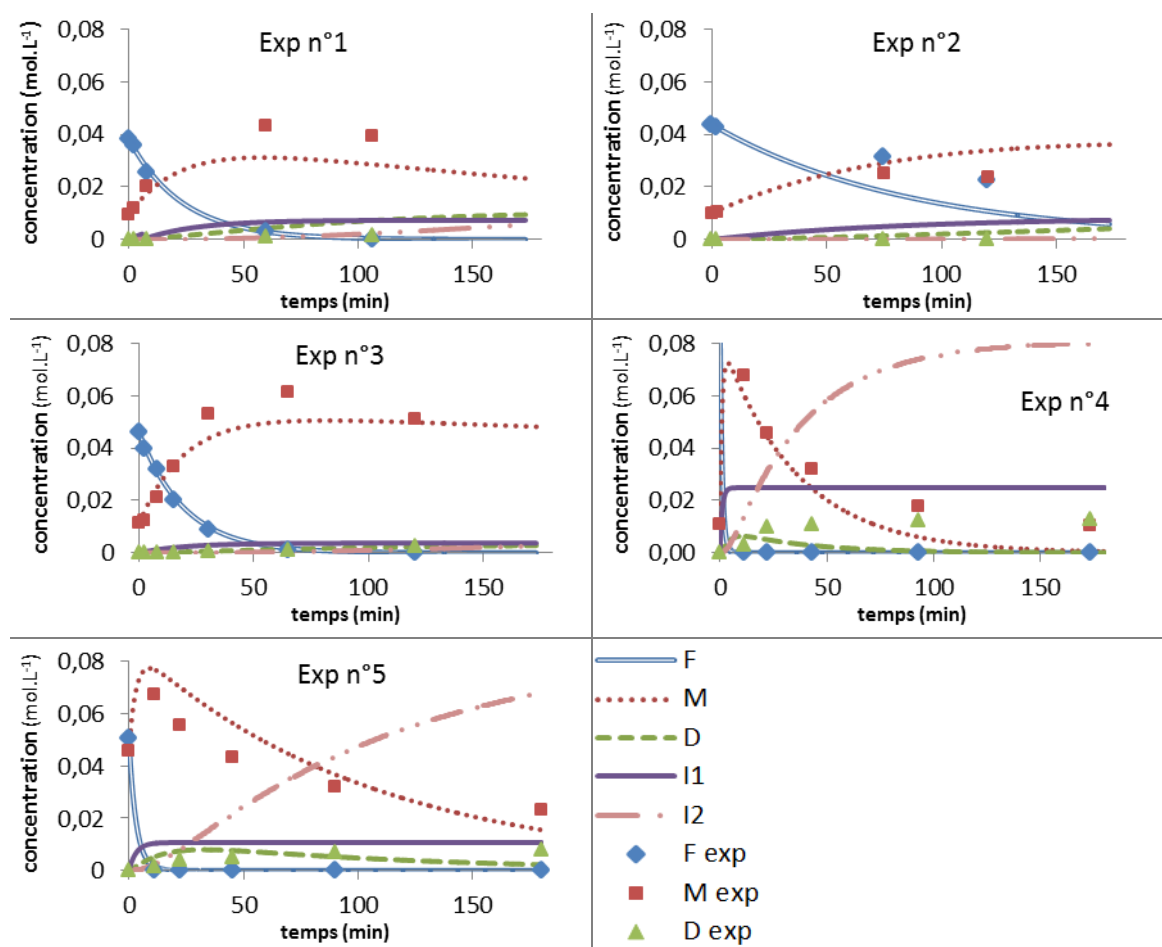


Figure 44 – Prédiction des expériences par le modèle M6'

Les modèles M6' et M6'' se différencient des autres parce que l'acétylferrocène ne forme pas d'impuretés d'après ce modèle. Il prédit mal un certain nombre de points expérimentaux : les concentrations de l'acétylferrocène pour l'expérience n°1, celles du ferrocène pour l'expérience n°2, ou encore celles du diacétylferrocène pour l'expérience n°4, pour en citer quelques-uns. Ceci n'est pas surprenant puisqu'il était apparu dès les expériences préliminaires (Cf. section II.3.2) que l'acétylferrocène était le plus à même d'être à l'origine de la formation d'impuretés.

Les valeurs du test d'adéquation (Tableau 22) sont légèrement plus élevées que la limite proposée (Tableau 11), cependant la cohérence graphique entre les modèles et les données expérimentales (comme on le voit pour M3' en Figure 45) nous incite à conserver des modèles.

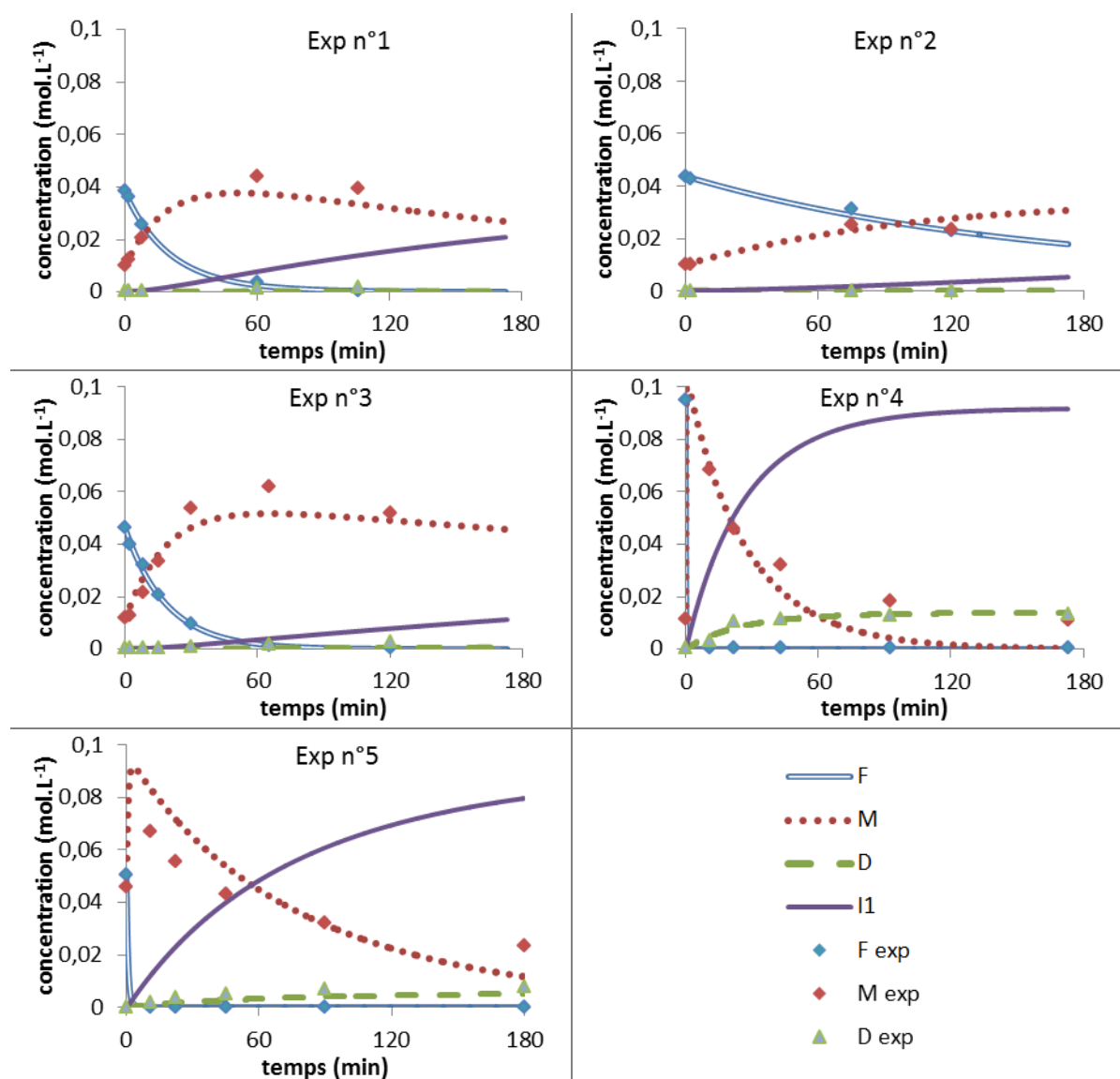


Figure 45 – Illustration de l'adéquation du modèle M3' avec les données expérimentales pour les 5 expériences.

Les résultats précédents nous incite à ne pas conserver les modèles M5', M5'' et M7'. Ils sont en effet équivalents aux modèles M3' ou M3'', car seule la formation de l'impureté par l'acétylferrocène ($M \rightarrow I_1 \text{ ou } I_2$) a lieu pour les quatre modèles. Les modèles M6' et M6'' seront également éliminés pour leur plus grand manque d'adéquation que les autres modèles. Avant la planification n°6, il reste donc que les modèles M3', M3'' et M7''.

III.3.6 Expérience n°6

Les résultats de l'optimisation du critère du Buzzi-Ferraris sont donnés dans le Tableau 23.

Tableau 23 – Planification de l'expérience n°6 : résultats de l'optimisation

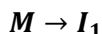
	Optimum (Exp n°6)
Température (K)	342
$[F]_0$ (mol.L ⁻¹)	0,1
H ₃ PO ₄ (eq.ferrocène)	1
durée max (min)	180

On observe toujours que la température est conservée à un niveau médian, autour de 340 K. Ce constat est intéressant car il est à l'opposé des conditions expérimentales optimales pour la précision de l'estimation des paramètres cinétiques d'un seul modèle, où le bon découplage de l'énergie d'activation et du facteur de fréquence nécessite des expériences à des températures les plus variées possibles. Cela montre clairement que l'on ne doit pas effectuer les mêmes expériences en fonction de l'objectif du modélisateur.

La simulation de l'expérience n°6 est illustrée par la Figure 47.

On y observe que même l'expérience a priori optimale ne permet pas de discriminer suffisamment les modèles entre eux. En effet, une réponse quasiment identique est observée pour les trois modèles. Les données expérimentales ne permettront, a priori, pas de sélectionner un modèle plutôt qu'un autre. Ce résultat n'est pas extrêmement surprenant puisque la majorité des modèles propose des réponses très proches depuis les premières estimations.

Etant donné que les modèles M3', M3'' et M7'' conviennent tous à ce stade, la sélection ne peut que se faire sur des considérations de complexité de modèles, comme c'est souvent le cas lorsque plusieurs modèles sont adéquats (Knopman and Voss, 1988). Dans notre cas ; les modèles M3'' et M7'' ne sont que des versions plus complexes de M3' (M3'' proposant en plus la dégradation de H₃PO₄, et M7'' la dégradation de H₃PO₄ et une 2^{nde} réaction secondaire). En conséquence, il est choisi de conserver le seul modèle M3' qui propose une réaction secondaire entre l'acétylferrocène et le catalyseur (rappel du schéma réactionnel sur la Figure 46).

M3'**Figure 46 – Rappel du schéma réactionnel du modèle M3'**

Ce résultat est pleinement cohérent, si l'on se réfère aux expérience-tests de stabilité (partie II.3.2), où l'acétylferrocène montrait un taux de dégradation bien plus important au contact de H_3PO_4 dans un solvant neutre, que le ferrocène ou le diacétylé (Cf. Figure 33).

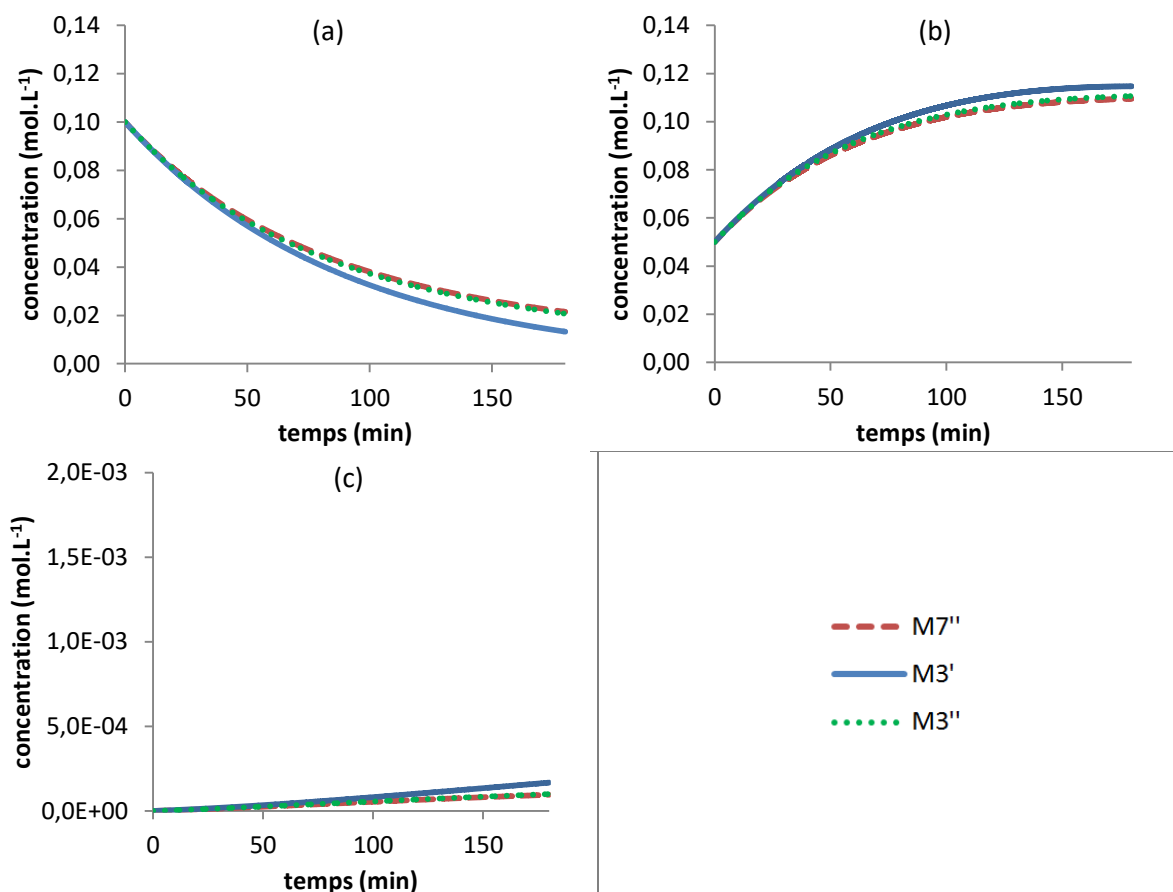


Figure 47 – Profils de concentration du ferrocène (a), de l'acétyl- (b) et du diacétylferrocène (c) prédits par chaque modèle encore en compétition pour l'expérience n°6, en utilisant les paramètres cinétiques estimés après les expériences n°1 à 5.

Le processus de modélisation cinétique ne doit pas s'arrêter ici. En effet, même si un modèle a été sélectionné, des expériences supplémentaires doivent être réalisées afin d'améliorer la précision de l'estimation des paramètres du modèle M3'. Cette planification expérimentale supplémentaire est nécessaire car les expériences pour la discrimination de modèle vont rarement dans le même sens que les expériences pour la précision de l'estimation des paramètres (des critères de planification comme celui de Buzzi-Ferraris ou le critère « d'anticipation » essaient cependant de pallier cet inconvénient dans une certaine limite, Cf. Chapitre 1 section II.3.4). Cette nouvelle étape permet aussi d'illustrer la simplicité du passage d'un type de planification à un autre, puisque le seul changement est celui du critère de planification.

III.3.7 Expérience n°7

Nous passons ici de la planification pour la discrimination de modèles avec le critère de Buzzi-Ferraris, à la planification pour l'estimation des paramètres avec le critère D-optimal. Pour rappel, ce critère est calculé à partir du déterminant de la Matrice d'information de Fisher, approximativement l'inverse de la matrice de covariance des paramètres du modèle (Cf. Chapitre 1, section II.2.2). Les conditions expérimentales qui maximiseront ce déterminant seront donc celles qui minimiseront la variance des paramètres du modèle.

III.3.7.1 Planification de l'expérience n°7

Les résultats de la planification D-optimale sont donnés dans le Tableau 24.

Tableau 24 – Planification de l'expérience n°7 : résultats de l'optimisation

	Optimum (Exp n°7)
Température (K)	373
$[F]_0$ (mol.L ⁻¹)	0,1
H ₃ PO ₄ (eq.ferrocène)	10
Durée max (min)	180

Par rapport aux expériences précédentes, c'est la température qui change complètement. Ce résultat était attendu puisque varier la température entre les expériences est nécessaire pour bien estimer les énergies d'activation. De plus, l'expérience proposée présente les conditions les plus favorables aux réactions secondaires et de di-acylation (en termes de concentration initiale en ferrocène et en H₃PO₄). Cette expérience, dans de telles conditions, devrait permettre de limiter les difficultés d'identification, rencontrées au cours du développement de la stratégie.

III.3.7.2 Identification des paramètres cinétiques et validité

Le Tableau 25 donne les nouvelles valeurs des paramètres du modèle M3'', ainsi que la valeur des incertitudes sur les paramètres, calculée à partir de la matrice Hessienne du critère de Gauss-Markov (Cf. Chapitre 1, section I.3.3).

Tableau 25 - Valeur des paramètres cinétiques du modèle M3' et leur incertitude, estimés après l'expérience n°7. A titre de comparaison, les valeurs des incertitudes sur les paramètres cinétiques avant l'expérience n°7

M3'			
(1) $F \rightarrow M$ (2) $M \rightarrow D$ (3) $M \rightarrow I_1$			
	valeur	Incrtitude après l'exp. 7	Incrtitude avant l'exp. 7
κ_1	36,655	$\pm 7,3$	$(\pm 8,7)$
κ_2	17,323	$\pm 1,7$	$(\pm 18,0)$
κ_3	7,639	$\pm 1,1$	$(\pm 5,5)$
E_1	11 711	± 2330	$(\pm 2 778)$
E_2	7 967	± 641	$(\pm 6 258)$
E_3	3 829	± 396	$(\pm 1 908)$
α_1	3,39	$\pm 0,34$	$(\pm 0,39)$
α_2	1,56	$\pm 0,15$	$(\pm 0,15)$

Le tableau illustre clairement les gains en termes de précision de l'estimation, pour l'ensemble des paramètres, en particulier pour les paramètres cinétiques liés à la di-acylation (κ_2 et E_2) et à la réaction secondaire (κ_3 et E_3).

Cette nouvelle identification permet de valider que l'énergie d'activation de la réaction de formation de l'impureté est finalement la plus basse, suivie de celle de la di-acylation. Cela signifierait que les réactions secondaires lors de l'acylation du ferrocène ne sont pas plus activées par l'élévation de la température.

Le Tableau 26 présente le test d'adéquation du modèle M3'.

Tableau 26 – Résidu des moindres carrés et test du χ^2 pour chacun des modèles, après l'expérience n°5

M3'	
RSS	815,28
RSS/ χ^2	6,50
Validité	×

Le résidu est 6 fois au-dessus de la valeur du χ^2 associée, ce qui compromet la validation complète de ce modèle. Ceci est confirmé par la Figure 48 qui présente les profils de concentration prédits par le modèle M3', avec les nouvelles valeurs de ses paramètres, ainsi que les données expérimentales.

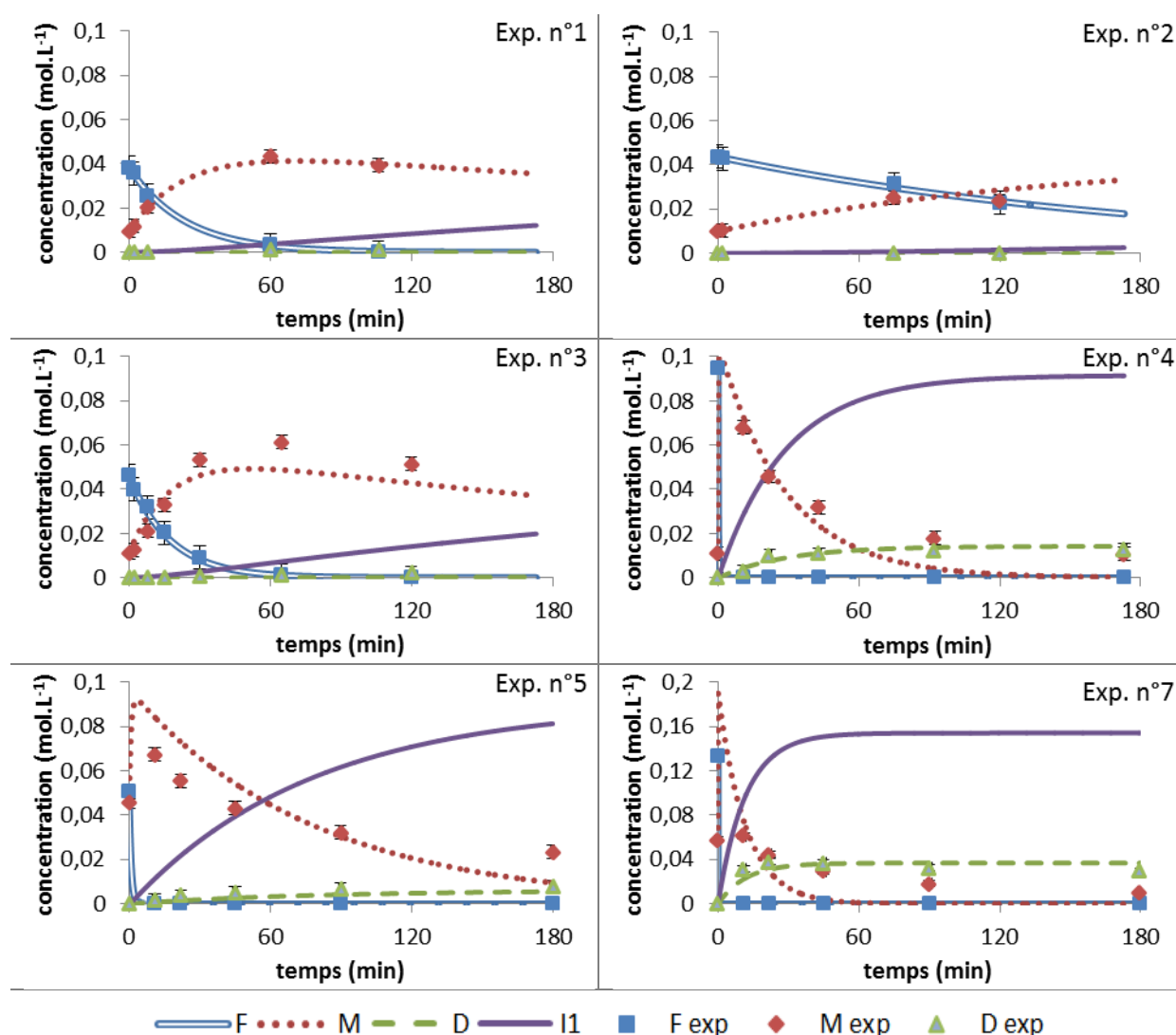


Figure 48– Illustration de la l'adéquation du modèle M3' avec les données expérimentale.

On peut observer que le profil de concentration de l'acétylferrocène n'est pas toujours bien représenté, notamment pour les expériences n° 4, 5 et 6. Sa consommation aux temps de réactions long est surévaluée.

Finalement, même s'il n'y a plus que le modèle M3' en jeu, la faiblesse de sa représentativité de certaines expériences ne permet pas de conserver ce modèle tel quel, c'est-à-dire sans y apporter une correction.

III.3.7.3 Ajustement du modèle M3'

Le schéma stœchiométrique du modèle M3' doit être conservé, puisque les expériences réalisées ont montré que l'hypothèse de la production d'une impureté à partir du seul acétylferrocène était la plus probable (Cf. Figure 49).

M3'

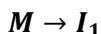


Figure 49 – Rappel du schéma réactionnel du modèle M3'

La modification qui est proposée concerne la loi de vitesse de la réaction de formation de l'impureté. C'est en effet sur cette réaction que la modélisation est incertaine, le mécanisme de formation et la nature de cette impureté était inconnu.

L'ordre partiel de réaction par rapport à l'acétylferrocène pour la formation d'impuretés a été pris égal à 1 (par défaut), pour l'ensemble des modèles. Cependant rien ne justifie ce choix jusqu'à maintenant.

En conséquence, il est choisi de désormais identifier la valeur de l'ordre partiel par rapport à l'acétylferrocène, noté α_3 , en même temps que les autres paramètres cinétiques (Cf. équation (133)).

Les lois de vitesse du modèle M3' modifié, noté M3'_{mod}, sont présentées dans les équations (131) à (133) :

- Loi de vitesse des réactions d'acylation des de l'ensemble des modèles:

$$r_{a,1} = \exp(\kappa_1 - E_1/T) \times [H_3PO_4]^{\alpha_1} \times [F] \quad (131)$$

$$r_{a,2} = \exp(\kappa_2 - E_2/T) \times [H_3PO_4]^{\alpha_1} \times [M] \quad (132)$$

- Loi de vitesse du modèle modifié M3'_{mod} pour la réaction de formation de l'impureté :

$$r_I = \exp(\kappa_3 - E_3/T) \times [H_3PO_4]^{\alpha_2} \times [M]^{\alpha_3} \quad (133)$$

III.3.7.4 Identification des paramètres cinétiques du nouveau modèle et validation

Les paramètres du modèle M3'_{mod} et son test de validité sont respectivement présentés dans les Tableaux 27 et 28.

Le Tableau 27 montre que les niveaux des énergies d'activation suivent exactement la même tendance que pour le modèle M3'. L'énergie d'activation pour l'acylation du ferrocène est la plus grande, puis pour la di-acylation et enfin pour la réaction de formation de l'impureté.

Tableau 27 - Valeur des paramètres cinétiques du modèle $M3'_{mod}$ estimés après l'expérience n°7

$M3'_{mod}$		
(1)	$F \rightarrow M$	
(2)	$M \rightarrow D$	
(3)	$M \rightarrow I_1$	
κ_1	31,65	$\pm 8,55$
κ_2	9,56	$\pm 2,38$
κ_3	3,92	$\pm 1,71$
E_1 (K)	10 168	$\pm 2 724$
E_2 (K)	5 179	± 873
E_3 (K)	1 244	± 665
α_1	3,14	$\pm 0,39$
α_2	1,37	$\pm 0,20$
α_3	2,34	$\pm 0,20$

Tableau 28 – Résidu des moindres carrés et test du χ^2 pour le modèle $M3'_{mod}$ après l'expérience n°7

$M3'^2$	
RSS	458
RSS/χ^2	3,7
Validité	\approx

Les paramètres α_1 et α_2 représentent l'influence de la concentration en H_3PO_4 sur les acylations et sur la formation de l'impureté respectivement, les vitesses de réaction étant proportionnelles à $[H_3PO_4]^{\alpha_i}$. α_1 étant deux fois supérieur à α_2 , cela signifie que, d'une part, le catalyseur a plus d'influence sur les acylations que sur la réaction de formation de l'impureté, et d'autre part, que les réactions d'acylations sont favorisées à forte concentration en catalyseur.

L'ordre partiel α_3 , par rapport à l'acétylferrocène pour la formation de l'impureté, a une valeur optimale à 2,34.

Le Tableau 28 met en évidence que la modification apportée au modèle est assez concluante puisque le résidu tombe à 3,7 fois la valeur du χ^2 . La Figure 50 présente la prédiction des profils de concentration par le modèle $M3'_{mod}$.

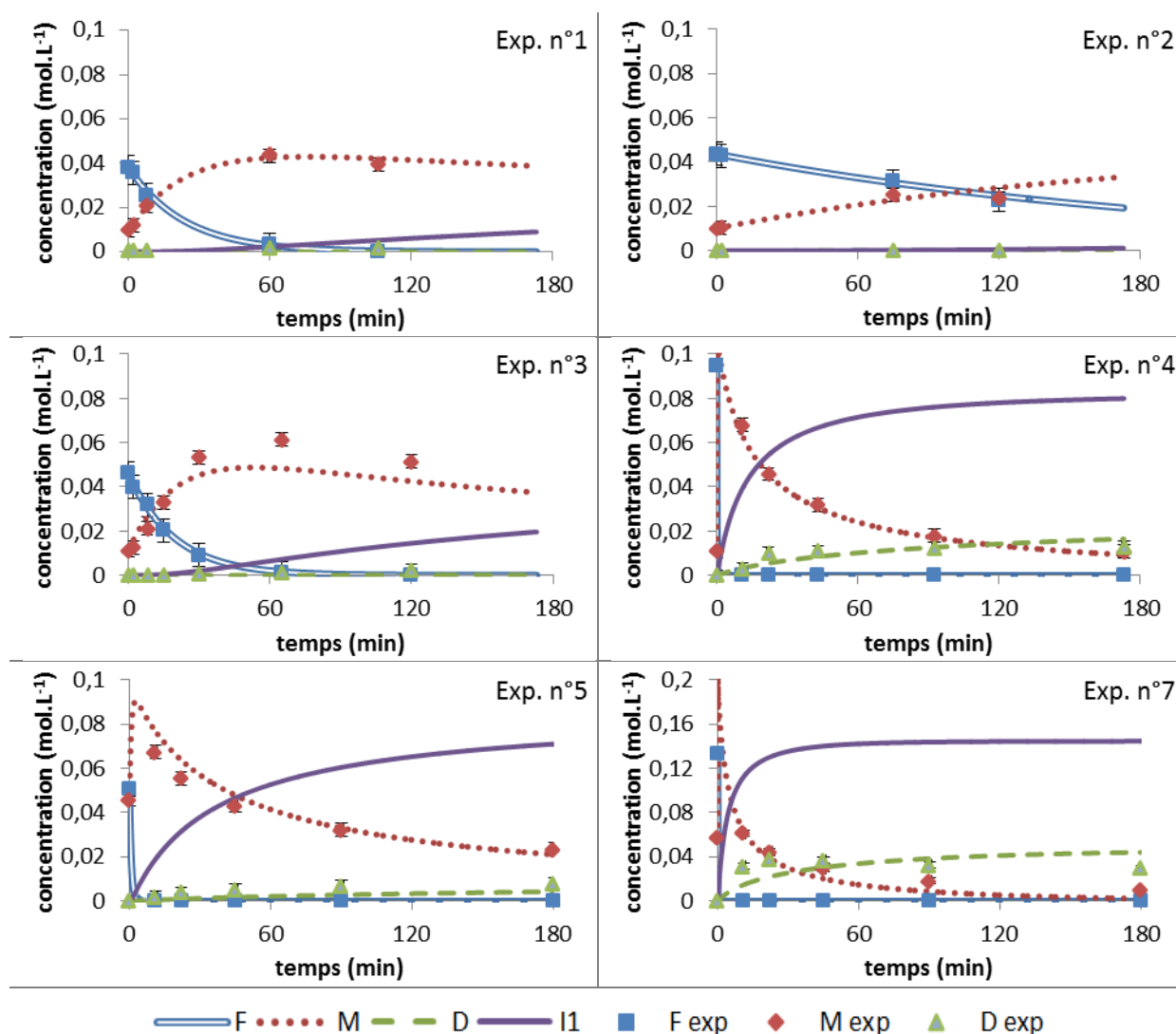


Figure 50 – Illustration de l'adéquation du modèle $M3'_{mod}$ avec les données expérimentale.

Il apparaît clairement que la prédiction du modèle $M3'_{mod}$ est nettement plus précise sur la concentration en acétylferrocène, pour les temps longs (> 50 min) et sur les expériences n°4, n°5 et n°7.

L'ensemble de ces résultats nous permet de conclure que le modèle $M'3$ modifié est pertinent pour décrire la cinétique des réactions d'acylation du ferrocène, et avec une estimation de ses paramètres cinétiques précise. En conséquence, la stratégie de discrimination de modèles s'arrête là.

III.4 Conclusion de la procédure

Les équations (134) à (136) décrivent la forme finale des lois de vitesse du modèle sélectionné, tandis que le Tableau 29 présente les valeurs des paramètres cinétiques classiques (i.e. non reparamétrés) de la loi d'Arrhenius, pour chacune des réactions.

- Loi de vitesse des réactions d'acylation des de l'ensemble des modèles:

$$r_{F \rightarrow M} = k^0_1 \exp(-E_{a,1}/RT) \times [H_3PO_4]^{3,14} \times [F] \quad (134)$$

$$r_{M \rightarrow D} = k^0_2 \exp(-E_{a,2}/RT) \times [H_3PO_4]^{3,14} \times [M] \quad (135)$$

- Loi de vitesse de la réaction de formation de l'impureté :

$$r_{M \rightarrow I} = k^0_3 \exp(-E_{a,3}/RT) \times [H_3PO_4]^{1,37} \times [M]^{2,34} \quad (136)$$

Tableau 29 – Valeur des paramètres cinétiques des lois de vitesse du modèle M3''

	k^0 S.l. ¹	E_a J.mol ⁻¹
(1) $F \rightarrow M$	$8,3.10^{15}$	97,4
(2) $M \rightarrow D$	$3,3.10^7$	66,2
(3) $M \rightarrow I$	$2,1.10^3$	31,8

Les ordres de grandeur des vitesses de réaction sont donnés dans le Tableau 30. Les temps caractéristiques de réaction τ_r calculés sont définis selon la relation (137)

$$\tau_r = \frac{[C_0]}{r} \quad (137)$$

Où $[C_0]$ représente la concentration du réactif principale (F ou M) de la réaction, pour laquelle est évaluée r , la vitesse de la réaction.

Tableau 30 – Exemples de valeurs des vitesses et temps caractéristiques de réaction

[F], [M] (mol.L ⁻¹)	[H ₃ PO ₄] (mol.L ⁻¹)	Température (°C)	$r_{F \rightarrow M}$ (mol.L ⁻¹ .s ⁻¹)	$r_{M \rightarrow D}$ (mol.L ⁻¹ .s ⁻¹)	$r_{M \rightarrow I}$ (mol.L ⁻¹ .s ⁻¹)	$\tau_{r_{F \rightarrow M}}$	$\tau_{r_{M \rightarrow D}}$	$\tau_{r_{M \rightarrow I}}$
0,1	1	40	$4,61.10^{-2}$	$7,14.10^{-7}$	$4,73.10^{-5}$	2,2s	39h	35min
0,1	1	80	3,21	$9,97.10^{-7}$	$1,89.10^{-4}$	0,03s	28h	8,8min
0,1	0,3	80	$7,31.10^{-2}$	$1,63.10^{-8}$	$3,63.10^{-5}$	1,4s	1700h	46min
0,05	0,25	70	$7,84.10^{-3}$	$4,58.10^{-9}$	$4,07.10^{-6}$	6,4s	3000h	3h40

La différence d'ordre de grandeur des vitesses entre l'acylation du ferrocène et les autres réactions est notable. Ce résultat est cohérent par rapport aux observations expérimentales, où la disparition du ferrocène était presque instantanée, alors que temps caractéristiques des autres réactions sont plutôt de l'ordre de plusieurs minutes pour l'impureté, et plusieurs heures pour la di-acylation.

En conclusion, le développement, étape par étape, de la procédure de planification a permis la discrimination progressive entre les modèles, ainsi qu'à la modification régulière de modèles, pour retenir finalement un modèle prédisant avec une bonne précision les données expérimentales. Le modèle retenu a montré clairement que, malgré la formation possible de produits secondaires et d'impuretés, la réaction de mono-acylation reste prépondérante et l'impureté ne se forme que si le temps de synthèse est long.

Conclusion

La méthodologie de planification d'expériences pour la discrimination de modèles cinétiques a été conduite sur un cas d'étude expérimental. Elle permet d'apporter les conclusions suivantes à propos de la réaction d'acylation et de sa synthèse :

- ✓ Les réactions d'acylations du ferrocène et de l'acétylferrocène ont des vitesses très différentes : la deuxième acylation est beaucoup plus lente, laissant supposer que la substitution du premier groupe acyle ne désactive pas simplement son propre cycle mais a aussi une influence sur l'activité du cycle non substitué ;
- ✓ L'hypothèse de l'action identique de H_3PO_4 sur les deux acylations peut être validée. En effet, la cinétique validée expérimentalement propose une modélisation identique de l'impact du catalyseur sur les deux réactions d'acylation (facteur α_1) ;
- ✓ Pour des concentrations en H_3PO_4 élevée et des temps de réaction suffisamment longs, une réaction secondaire peut se produire, conduisant à la formation d'impuretés à partir de l'acétylferrocène. La cinétique de cette réaction peut être décrite comme une réaction catalysée par H_3PO_4 menant à la dégradation de l'acétylferrocène. La loi de vitesse associée admet un ordre de réaction de 2,34 pour l'acétylferrocène et de 1,4 pour le catalyseur ;
- ✓ Les ordres de grandeur partiels à valeur non-entière suggèrent un mécanisme réactionnel plus complexe, dont le modèle stœchio-cinétique présenté n'est qu'une représentation générale simplifiée.

Pour parvenir à ce résultat, les conditions de synthèse proposées par la planification étaient généralement aux bornes du domaine expérimental d'étude, les quantités de catalyseur et le temps de réaction étaient notamment très élevés par rapport à des conditions « normales » de synthèse. Grâce à ces conditions singulières, il a été possible de bien déterminer les lois cinétiques des réactions minoritaires.

Sept modèles basés sur des schémas réactionnels différents étaient proposés initialement. En six expériences, la méthodologie mise en œuvre a permis la sélection et la modification, étape par étape, du modèle le plus représentatif. Ce cas d'étude illustre bien l'intérêt de la stratégie expérimentale, notamment son apport dans la rationalisation, à la fois, des choix expérimentaux, et des choix de modélisation. Même avec un nombre d'informations initiales limité, la méthodologie a permis de mener, par étapes, à la construction d'un modèle pertinent.

Ce cas d'étude a également mis en avant les limites et les défis du travail expérimental, particulièrement lorsqu'on est en présence de cinétiques et de mécanismes peu connus. Lorsque les connaissances initiales sur le système sont ainsi limitées, il est toujours nécessaire de garder un esprit critique sur le déploiement des outils utilisés. Les biais sur les mesures expérimentales et sur la modélisation, les tests statistiques d'adéquation des modèles en sont des illustrations. La théorie est basée sur un certain nombre d'hypothèses (modèle sans biais, réacteur supposé parfait, pas d'erreurs systématiques, variance des mesures exactement connue, etc.) qui peuvent n'être que partiellement validées expérimentalement. Il en va de même pour la cinétique chimique : peu d'informations initiales sur la cinétique étudiée ont conduit à une première identification difficile des valeurs des paramètres. Enfin, des difficultés numériques peuvent survenir facilement, telles qu'un écart trop grand entre les paramètres, un système d'équations différentielles trop raides, etc.

Ainsi, ce cas d'étude démontre que la méthodologie de stratégie expérimentale ne peut être un simple outil « plug-and-play », ou une notice rigoureuse à suivre. Une réelle expertise et un savoir-faire dans les domaines scientifiques concernés restent essentiels, que ce soit en chimie, en travail expérimental, en cinétique, ou encore en modélisation.

Chapitre 5 - Application de la stratégie expérimentale à la discrimination de comportements thermiques

Introduction

Dans les chapitres précédents, il a été systématiquement supposé que le réacteur avait un comportement isotherme (champ de température homogène dans tout le réacteur). En pratique, ce comportement « idéal » n'est pas souvent observé (et cela même parfois dans les technologies microstructurées), en particulier dans le cas de réactions très exothermiques ou endothermiques. Les échanges thermiques entre le réacteur et son environnement (via un dispositif de chauffe ou de refroidissement) sont alors insuffisants pour évacuer la chaleur produite par la réaction (ou amener la chaleur nécessaire à la réaction). Cela se traduit par la formation des points chauds (ou froids pour les cas endothermiques) dans le réacteur, c'est-à-dire de zones dans lesquelles d'importants gradients de température existent. Si de tels phénomènes ne sont pas pris en compte dans la modélisation, les méthodes de stratégies expérimentales présentées précédemment risquent de conduire à une discrimination erronée de modèles stœchio-cinétiques et à une estimation biaisée des paramètres cinétiques. Pour pallier cela, il est nécessaire de pouvoir détecter d'emblée si de tels phénomènes peuvent exister avec le système réactionnel considéré et dans le réacteur dans lequel les expériences seront réalisées (réacteur batch ou microréacteur).

L'objectif de ce dernier chapitre est de montrer que les outils et méthodes précédemment développés peuvent être utilisés à cet effet, c'est-à-dire pour discriminer des comportements thermiques de réacteur. Dans ce cas, le modèle stœchiométrique sera supposé connu mais les paramètres cinétiques associés resteront à estimer.

Partie I : Intégration du bilan enthalpique dans la modélisation d'un réacteur-piston

I.1 Intérêts et verrous scientifiques

La modélisation des échanges thermiques est loin d'être triviale. Elle nécessite de connaître les comportements thermiques du réacteur et du dispositif d'échange thermique (propriétés des matériaux, coefficients d'échange thermique, etc.), et se base généralement sur des corrélations semi-empiriques. En conséquence, le couplage du bilan enthalpique avec le bilan matière, lorsqu'on est au stade de la recherche des paramètres cinétiques, est généralement à éviter, dans la mesure où l'introduction du comportement thermique peut apporter un biais certain sur le modèle, et donc sur les valeurs estimées des paramètres cinétiques. Travailler en conditions isothermes, comme nous l'avons fait jusqu'à présent, reste ainsi la voie la plus sûre pour accéder à la cinétique intrinsèque du système réactionnel.

Dans les cas où la marche isotherme est impossible à obtenir (pour certaines réactions exothermiques catalytiques en phase gazeuse par exemple), et où l'intégration du bilan enthalpique ne peut être évitée, la complexité de la modélisation des échanges thermiques peut conduire à la proposition de plusieurs modèles. Dans ce cas, les méthodes de stratégie expérimentale pour la discrimination de modèles redeviennent pleinement pertinentes. L'objectif sera alors de trouver quelles sont les expériences optimales permettant de déterminer le « modèle thermique » le plus adapté, tout en identifiant les paramètres cinétiques.

Si l'on cherche à obtenir une marche isotherme, l'objectif va différer quelque peu. On s'intéressera, dans ce cas-là, à vérifier si le comportement est bien isotherme ou non. La mesure de la température interne est théoriquement le bon indicateur. Cependant, si les réactions mises en jeu sont suffisamment exothermiques et rapides, les réacteurs batch classiquement utilisés (avec refroidissement en paroi ou serpentin) ne peuvent pas évacuer la chaleur dégagée et vont présenter un champ hétérogène de température. Les technologies microstructurées, sont plus adaptées aux systèmes exothermiques, du fait des surfaces d'échange bien plus importantes que celles des réacteurs batch, mais l'instrumentation thermique de ces réacteurs demeure difficile.

Des méthodes alternatives existent pour vérifier la marche isotherme d'un réacteur, basées sur une mesure indirecte telle qu'une concentration. En effet, comme l'état d'un système chimique est

directement lié à la température à laquelle ont eu lieu les réactions, des indicateurs comme les taux de conversion ou la sélectivité peuvent différer selon le comportement thermique du réacteur (Cf. l'exemple de la section 1.4 dans le cas des réactions compétitives). Dans ce cas, les méthodes de stratégie expérimentale pour la discrimination de modèles peuvent s'avérer pertinentes pour rechercher les conditions expérimentales où le comportement thermique du réacteur aurait le plus d'impact sur la sélectivité ou sur le taux de conversion, ou en d'autres termes, où le comportement isotherme du réacteur serait vérifié. Cela revient à proposer deux modèles sur lesquels la stratégie sera appliquée : un modèle dit isotherme (bilan matière seul), et un modèle dit non isotherme (bilan matière couplé à un bilan enthalpique). Deux situations sont alors envisageables :

- Les expériences optimales proposées ne permettent pas de discriminer entre ces deux modèles. Cela signifiera que, sur l'ensemble du domaine d'étude, le réacteur a un comportement isotherme (puisque mêmes les conditions expérimentales optimales ne montrent pas de différence).
- Les expériences optimales conduisent à l'élimination du modèle dit isotherme. Ainsi, il y aura, de toute évidence, un champ non homogène de température dans le réacteur.¹

Dans ce dernier cas, le modélisateur pourra pour trouver les paramètres cinétiques, soit chercher à se placer dans des conditions isothermes (en restreignant le domaine expérimental, ou en changeant de technologie de réacteur par exemple) soit décider d'intégrer le bilan enthalpique, malgré le biais éventuel sur la modélisation des transferts thermiques.

Avant toute chose, il est nécessaire de voir comment construire le bilan enthalpique. Tel est l'objet de la seconde sous-section.

1.2 Formulation des équations de bilan

La section suivante a pour objectif, en complément du bilan matière tel que formulé jusque-là, d'explicitier le bilan enthalpique et le couplage entre les deux bilans. Le réacteur considéré est un réacteur tubulaire continu de type micro/milliréacteur.

¹ Il est important de rappeler qu'il n'est pas possible que le modèle dit isotherme soit sélectionné et le modèle dit non isotherme éliminé. En effet, comme nous allons le voir par la suite, le modèle dit isotherme est inclus dans le modèle dit non isotherme (dans ce cas, le flux de chaleur produit par la réaction est égal au flux de chaleur échangé pour refroidir le réacteur)

I.2.1 Hypothèses

La formulation des bilans se base sur un certain nombre d'hypothèses qui sont récapitulées ici :

- (a) Un écoulement piston au sein du microréacteur ;
- (b) Un milieu liquide homogène et incompressible ;
- (c) Des propriétés physiques et thermiques du milieu réactionnel indépendantes de la température et de sa composition (elles seront assimilées aux propriétés moyennes du solvant) ;
- (d) Une résistance thermique par conduction dans le matériau constitutif du microréacteur non négligeable ;
- (e) Une résistance thermique par convection du milieu externe (dispositif d'échange) négligeable ;
- (f) Des propriétés thermiques du matériau de la paroi du microréacteur constantes.

I.2.2 Bilan matière

Comme dans le cas d'étude du chapitre 3, le bilan matière dans le cas d'un réacteur tubulaire continu est constitué d'un système d'équations différentielles dont la forme est présentée par l'équation (138).

$$\frac{d[C_x]}{d\tau} = \sum_j^{n_r} \nu_{x,j} \exp(\kappa_j - E_j/T) \prod_i^{n_c} [C_i]^{n_{i,j}} \quad (138)$$

Où les $\nu_{x,j}$ désignent les coefficients stœchiométriques, $n_{i,j}$ les ordres de réaction, n_r le nombre de réactions, n_c le nombre de constituants, et $[C_x]$ la concentration molaire du composé C_x , τ est le temps de séjour dans le réacteur.

Dans l'équation (138), κ_j et E_j sont les paramètres cinétiques à estimer. Ils résultent d'un reparamétrage des paramètres cinétiques classiques (facteur de fréquence k^0 , et énergie d'activation Ea), tels qu'explicité par les relations (139) et (140).

$$k_j^0 = \exp(\kappa_j) \quad (139)$$

$$Ea_j = E_j \times R \quad (140)$$

Où R désigne la constante des gaz parfaits.

Dans le cas des réacteurs piston en régime stationnaire, il est généralement d'usage d'exprimer les bilans en fonction de la position axiale z le long du réacteur. Si l'écoulement est supposé piston et le liquide incompressible, le passage de la coordonnée temporelle (τ) à la coordonnée spatiale (z) est

aisé puisque la vitesse du liquide est homogène radialement et constante le long du réacteur. L'équation (142) est ainsi obtenue.

$$dz = u \times d\tau \quad (141)$$

$$\frac{d[C_x]}{dz} = \frac{1}{u} \sum_j^{n_r} v_{x,j} \exp(\kappa_j - E_j/T) \prod_i^{n_c} [C_i]^{n_{i,j}} \quad (142)$$

Avec u la vitesse superficielle du liquide dans le réacteur.

I.2.3 Bilan enthalpique

Dans le cas d'un réacteur tubulaire continu supposé piston, le bilan enthalpique s'exprime également localement dans un élément de volume $dV = Sdz$ où S est la section droite du réacteur. Il prend en compte les différents phénomènes conduisant à la production de chaleur ou d'enthalpie.

- La puissance produite ou consommée par les réactions chimiques (équation (143));
- La puissance dissipée à travers l'élément de surface dS offerte à l'échange avec l'extérieur (dispositif d'échange) et fournie au fluide caloporteur externe (équation (144));
- La puissance transportée par convection par le milieu réactionnel au sein du réacteur (équation (145)),

$$\mathcal{P}_1 = \sum_j^{n_r} (\Delta_r H_j \times r_j) dV \quad (143)$$

$$\mathcal{P}_2 = h_i (T - T_{p,i}) dS \quad (144)$$

$$\mathcal{P}_3 = \dot{m} c_p dT \quad (145)$$

Où $\Delta_r H_j$ (J.mol⁻¹) désigne les enthalpies de réaction, r_j (mol.m⁻³.s⁻¹) les vitesses de réaction, h_i (W.m⁻².K⁻¹) le coefficient local interne d'échange de chaleur, T (K) la température du milieu réactionnel dans un élément de volume dV , $T_{p,i}$ (K) la température de la paroi interne du réacteur (côté milieu réactionnel), \dot{m} (kg.s⁻¹) et c_p (J.kg⁻¹.K⁻¹) le débit massique et la capacité thermique du milieu réactionnel.

La Figure 51 présente un schéma d'un réacteur tubulaire continu supposé piston, côté paroi interne, et le lieu des différentes puissances exprimées dans le bilan thermique.

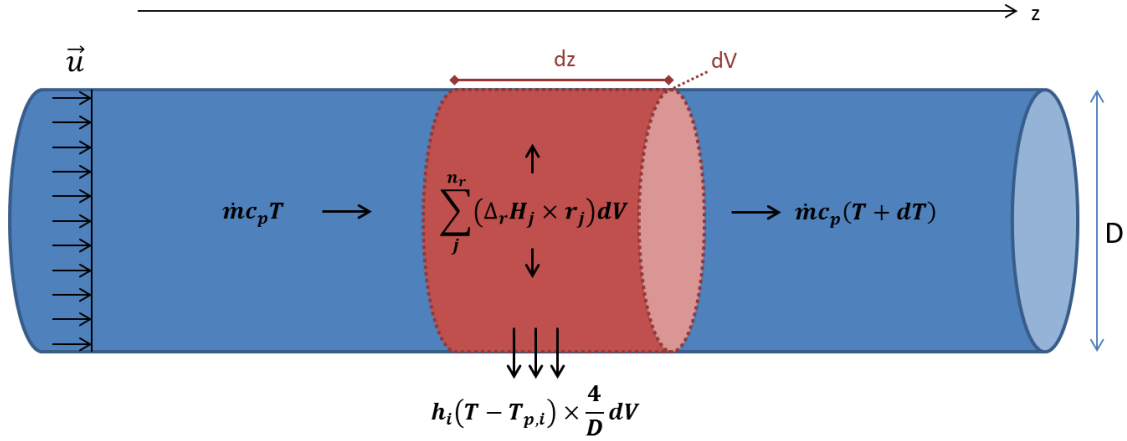


Figure 51 – Représentation d'un réacteur tubulaire continu de type piston, côté paroi interne et expressions du bilan enthalpique établi sur ce système

On montre alors que le bilan enthalpique peut être exprimé en termes de gradient de température le long du réacteur selon l'équation (146) :

$$\frac{dT}{dz} = \frac{\sum_j (\Delta_r H_j \times r_j) - h_i (T - T_{p,i}) (4/D)}{u \rho c_p} \quad (146)$$

Où ρ (kg.m^{-3}) est la masse volumique du milieu réactionnel et D (m) le diamètre interne du réacteur tubulaire continu.

Il est maintenant nécessaire de caractériser plus précisément les échanges de chaleur afin de calculer le coefficient d'échange h_i et la température de paroi interne $T_{p,i}$.

1.2.4 Calcul des coefficients d'échange thermique

Etant donné que les matériaux classiquement utilisés en micro/milliréacteur (tels que les polymères fluorés ou la silice fondu) sont de très mauvais conducteurs thermiques, et que l'épaisseur des parois des microréacteurs est souvent non négligeable par rapport au diamètre interne, il a été choisi de considérer, dans l'expression de la puissance thermique \mathcal{P}_2 échangée entre le milieu réactionnel et le dispositif d'échange (équation (144)), la température de paroi interne $T_{p,i}$. Cette température étant dépendante de la position axiale dans le microréacteur, il va donc être nécessaire de la calculer localement, sur chaque tranche élémentaire dz du microréacteur.

Au préalable, nous nous intéressons au coefficient interne d'échange de chaleur h_i . Ce dernier est généralement calculé à partir de corrélations mettant en œuvre les nombres de Reynolds, de Prandtl et de Nusselt (Holman, 2010), définis selon :

$$Nu = \frac{h_i D}{\lambda} = f(Re, Pr) \quad (147)$$

avec

$$Re = \frac{\rho u D}{\mu} \quad (148)$$

$$Pr = \frac{c_p \mu}{\lambda} \quad (149)$$

L'écoulement étant laminaire en microréacteur ($Re < 2100$), le régime thermique supposé établi, le calcul de h_i est direct puisque le nombre de Nusselt est dans ces conditions constant, et égal à 4,364 pour un flux de chaleur en paroi constant, dans un tube cylindrique (McCabe et al., 1993). On a alors :

$$h_i = 4,364 \frac{\lambda}{D} \quad (150)$$

La longueur d'établissement du régime thermique peut être estimée à l'aide de la corrélation suivante :

$$L_{th}/D = 0,034 Re Pr \quad (151)$$

si $L_{th} \ll L_r$

Si L_{th} est largement inférieure à la longueur du réacteur L_r , alors le régime thermique peut être considéré établi.

La température interne de la paroi $T_{p,i}$ peut être calculée à partir de la relation (152), dans laquelle le flux de chaleur transféré à travers les divers milieux/matériaux traversés est constant :

$$h_i(T - T_{p,i}) = U(T - T_E) \quad (152)$$

Où U désigne le coefficient global d'échange, T_E la température externe (i.e. la température du fluide caloporteur) supposée constante, et T la température du milieu réactionnel qui dépend de la position axiale dans le microréacteur.

Ainsi, dans l'équation (152), le terme de gauche exprime le flux transféré entre la paroi interne du microréacteur et le milieu réactionnel et le terme de droite le flux transféré entre le milieu réactionnel et le fluide caloporteur (externe).

Le coefficient global d'échange U est calculé, à partir de la loi d'additivité des résistances thermiques:

$$\frac{1}{U} = \frac{1}{h_i} + \frac{e_p}{\lambda_p} \left(\frac{A_i}{A_m} \right) + \frac{1}{h_e} \left(\frac{A_i}{A_e} \right) \quad (153)$$

Où h_e désigne le coefficient d'échange externe, λ_p la conductivité thermique de la paroi du microréacteur, e_p l'épaisseur de la paroi du microréacteur, et A_i , A_e et A_m les aires d'échanges interne, externe et leur moyenne logarithme définies selon :

$$A_i = \pi D \times L_r \quad (154)$$

$$A_e = \pi(D + 2e_p) \times L_r \quad (155)$$

$$A_m = \frac{(A_i - A_e)}{\ln(A_i/A_e)} \quad (156)$$

Dans cette étude, la résistance thermique externe par convection sera considérée négligeable devant les autres résistances, et en particulier devant la résistance par conduction dans la paroi isolante du microréacteur. En pratique, cela est notamment le cas si le microréacteur est immergé dans un bain thermostaté agité mécaniquement. Les résistances thermiques sont donc finalement modélisées telles que sur la Figure 52.

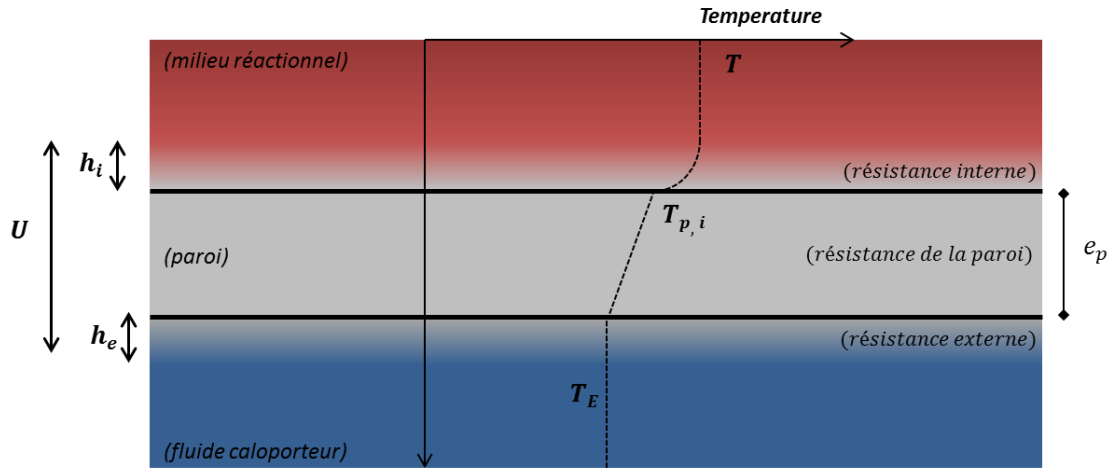


Figure 52 – Représentation des résistances thermiques et du profil de température transversal.

Dans ces conditions, la relation (153) se simplifie et permet de calculer U en fonction de h_i et des propriétés de conduction de la paroi (λ_p , e_p)

$$\frac{1}{U} = \frac{1}{h_i} + \frac{e_p}{\lambda_p} \left(\frac{A_i}{A_m} \right) \quad (157)$$

A partir des équations (152) et (157), la température interne de paroi peut être déduite selon :

$$T_{p,i} = (1 - \alpha_p) T + \alpha_p T_E \quad (158)$$

Où α_p est un nombre sans dimension défini selon la relation (159), que l'on nommera facteur matériau. Ce nombre est égal au rapport des résistances thermiques interne et globale :

$$\alpha_p = \frac{U}{h_i} = \frac{1}{1 + \left(\frac{A_i}{A_m}\right) \frac{\lambda e_p}{\lambda_p D} Nu_i} \quad (159)$$

A titre illustratif, pour un réacteur de 1 mm de diamètre interne et de 0,3 mm d'épaisseur (grandeurs standard pour un réacteur tubulaire de taille millimétrique), le facteur matériau est égal de 0,95 si la paroi du microréacteur est en acier inoxydable, et à 0,21 si elle est en Téflon®. Cette valeur est donc un indicateur (mesure interne) de l'impact du caractère isolant du matériau de la paroi du microréacteur.

1.2.5 Modèle isopéribolique - formulation finale

Au regard des hypothèses formulées, le comportement d'un micro/milliréacteur tubulaire continu siège de réactions chimiques et échangeant de la chaleur avec un dispositif d'échange extérieur peut être décrit, en régime stationnaire, par le système d'équations présenté ci-dessous.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d[C_x]}{d\tau} = \sum_j^{n_r} v_{x,j} \exp(\kappa_j - E_j/T) \prod_i^{n_c} [C_i]^{n_{i,j}} = \sum_j^{n_r} v_{x,j} r_j \quad (160) \\ \frac{dT}{dz} = \frac{\sum_j (\Delta_r H_j \times r_j) - h_i (T - T_{p,i}) (4/D)}{u_z \rho c_p} \quad (161) \\ T_{p,i} = (1 - \alpha_p) T + \alpha_p T_E \quad (162) \\ \alpha_p = \frac{U}{h_i} = \frac{1}{1 + \left(\frac{A_i}{A_m}\right) \frac{\lambda e_p}{\lambda_p D} Nu_i} \quad (163) \end{array} \right.$$

Ce modèle décrit le comportement d'un réacteur piston pour lequel la température de paroi externe (T_E) est supposée constante et la température de paroi interne ($T_{p,i}$) dépendante de la position axiale dans le réacteur. Par la suite, on dénommera ce modèle « modèle isopéribolique », bien qu'en toute rigueur, ce terme soit réservé à une configuration dans laquelle la température de paroi (interne = externe) est considérée constante. Rappelons que ce choix a été motivé par le caractère isolant des matériaux constitutifs des milli/microréacteurs et les forts rapports épaisseur de paroi / diamètre interne du microréacteur mis en jeu.

Par la suite, un formalisme basé sur l'utilisation de nombres sans dimension va être proposé. Il offre en effet les avantages (Delaplace et al., 2014, 2015) :

- de regrouper les variables dimensionnelles sous la forme d'un ensemble de nombres sans dimension dotés d'un sens physique précis ;
- de réduire ainsi le nombre de variables ;
- de bâtir des modèles génériques utilisables à d'autres échelles ;
- de proposer une vision synthétique et physique des phénomènes mis en jeu et de leur couplage.

I.3 Adimensionnalisation du jeu d'équations caractéristiques

L'utilisation d'un formalisme basé sur des nombres sans dimension est très répandue pour la modélisation des réacteurs chimiques, en particulier lorsque l'on s'intéresse à leur comportement thermique. Cette écriture est ainsi retrouvée dans plusieurs ouvrages de référence (Carberry and Varma, 1987; Villiermaux, 1993) et dans un certain nombre d'articles (Heinemann, 1982; Hlaváček et al., 1973, 1972; Hlaváček and Hofmann, 1970; Pacheco and Peterso, 1986).

La construction proposée ici repose sur le formalisme de Villiermaux (1993). Les nombres sans dimension utilisés sont définis par les équations (159) à (167) et présentés dans le Tableau 31.

$$F_f = \tau \times k^0 [C_{ref}]^{n-1} \quad (164)$$

$$Ar = \exp\left(-\frac{E_a}{RT_{ref}}\right) \quad (165)$$

$$Ad = -\frac{\Delta_r H C_{ref}}{\rho c_p T_{ref}} \quad (166)$$

$$NUT_i = \tau \times \frac{h_i}{\rho c_p} \times \frac{4}{D} = \tau \times \frac{\lambda}{\rho c_p} Nu_i \times \frac{4}{D^2} \quad (167)$$

Où τ désigne le temps de passage dans le micro/milliréacteur, k^0 le facteur de fréquence d'une réaction et E_a son énergie d'activation, R la constante des gaz parfaits. $[C_{ref}]$ et T_{ref} sont la concentration et la température de référence définies pour adimensionnaliser (normer) la concentration et la température respectivement (Cf. équation (170)).

$[C_{ref}]$ et T_{ref} peuvent être librement choisies ; il faudra cependant être attentif à l'interprétation de la valeur des nombres sans dimension et des résultats en fonction des références choisies.

Toutefois, le choix le plus naturel consiste à considérer $[C_{ref}]$ égale à la concentration initiale d'un réactif $[C_x]_0$ et T_{ref} à la température d'entrée du milieu réactionnel T_0 . En effet, dans ces conditions, les nombres sans dimension résultant permettent entre autre de retrouver rapidement des

grandeurs caractéristiques classiques de réaction comme le nombre de Damköhler I (Da_I) et l'élévation adiabatique de température (ΔT_a), suivant les relations (168) et (169).

$$Da_I = Ff \times Ar \quad (168)$$

$$\Delta T_a = Ad \times T_0 \quad (169)$$

Tableau 31 – Tableau des nombres sans dimension utilisés

Symbole	Nom	Equation
Ff	Nombre de fréquence	(164)
Ar	Nombre d'Arrhenius	(165)
Ad	Nombre adiabatique	(166)
NUT_i	Nombre d'unité de transfert thermique interne	(167)
α_p	Facteur matériau	(159)

L'utilisation des variables sans dimension z^* , $[C_x]^*$ et T^* définies dans les relations (170) et des nombres sans dimension définis dans le Tableau 31 permet d'exprimer les bilans matière et enthalpique sous la forme des deux équations (171) et (172).

$$z^* = \frac{z}{L} ; [C_x]^* = \frac{[C_x]}{[C_{ref}]} ; T^* = \frac{T}{T_{ref}} \quad (170)$$

$$\frac{d[C_x^*]}{dz^*} = \sum_j \nu_{x,j} F_{fj} \times Ar_j^{1/T^*} \times \prod_i [C_{i,j}^*]^{n_{i,j}} \quad (171)$$

$$\frac{dT^*}{dz^*} = \sum_j Ad_j \times F_{fj} \times Ar_j^{1/T^*} \times \prod_x [C_{j,x}^*]^{n_{j,x}} - NUT_i \alpha_p (T^* - T_E^*) \quad (172)$$

Il est intéressant de remarquer que le produit $NUT_i \alpha_p$ n'est rien d'autre que le nombre d'unités de transfert thermique global NUT_G , tel qu'explicité dans l'équation (173).

$$NUT_i \alpha_p = \tau \times \frac{U}{\rho C_p} \times \frac{4}{D} = NUT_G \quad (173)$$

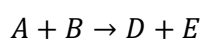
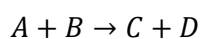
Au final, l'utilisation d'un formalisme basé sur les nombres sans dimension a permis de réduire significativement le nombre de paramètres d'influence, de dix à seulement quatre dans le cas d'un système mettant en jeu une seule réaction.

$$\{\tau, k^0, E_a, \Delta_r H, \rho, C_p, \lambda, \lambda_p, D, e_p\} \rightarrow \{F_f, A_r, A_d, NUT_G\}$$

Dans la section suivante, un exemple est proposé afin d'illustrer la modélisation du couplage réaction-thermique telle que proposée dans cette section.

I.4 Illustration : cas d'un système réactionnel compétitif exothermique

L'exemple proposé consiste en une synthèse composée de deux réactions compétitives et exothermiques, suivant le schéma ci-dessous.



Ce schéma est classiquement rencontré pour les réactions de substitution nucléophile à deux centres donneurs d'électron, telles que la réaction de l'hydroxylamine sur un ester présentée sur la Figure 53 (Mazera et al., 2007) :

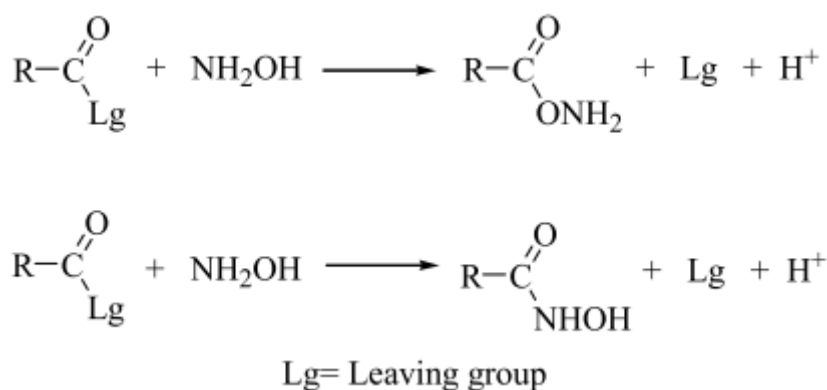


Figure 53 – Schéma réactionnel d'une substitution nucléophile sur un dérivé carboxylé par l'hydroxylamine

Les données utilisées (solvant, réacteur, cinétique, etc.) et les caractéristiques thermiques du réacteur (coefficients de transfert thermique) seront précisées dans un premier temps. Les profils au sein du réacteur (température interne, sélectivité, conversion) seront ensuite présentés.

I.4.1 Description et caractéristiques du système

Les tableaux 32 à 35 regroupent l'ensemble des données utilisées : les propriétés du milieu réactionnel, les caractéristiques du réacteur, les données sur les deux réactions et les conditions opératoires proposées.

Tableau 32 – Propriétés du milieu réactionnel

Milieu réactionnel	
Solvant	THF
Masse volumique	880 kg.m ⁻³
Viscosité dynamique	0,46 mPa.s
Conductivité thermique	0,15 W.m ⁻¹ .K ⁻¹
Capacité calorifique	1700 J.kg ⁻¹ .K ⁻¹

Tableau 33 – Caractéristiques du milliréacteur tubulaire continu

Caractéristiques du réacteur	
Matériau	PFA
Diamètre interne	1 mm
Epaisseur de paroi	0,3 mm
Conductivité thermique de la paroi	0,195 W.m ⁻¹ .K ⁻¹
Longueur	1 m

Le solvant proposé est le THF (tetrahydrofurane), classique en synthèse organique. Les propriétés du milieu réactionnel seront considérées constantes (i.e. non dépendantes de l'avancement de la réaction ni de la température) et équivalentes à celle du THF à 293 K. Quant au réacteur, un diamètre de 1 mm est proposé dans un premier temps.

Tableau 34 – Cas d'un système réactionnel compétitif exothermique : données sur les réactions

Données sur les réactions	
$\Delta_r H$ (kJ.mol ⁻¹)	-286.6
k^0 (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)	7.3×10 ³
E_a (kJ.K ⁻¹)	28
	47

Tableau 35 – Cas d'un système réactionnel compétitif exothermique : conditions opératoires

Conditions opératoires	
T_0	288 K
T_E	288 K
$[A]_0$	0,45 mol.L ⁻¹
$[B]_0$	0,9 mol.L ⁻¹
u	1,67 cm.s ⁻¹

Les données sur les réactions choisies sont celles de réactions très exothermiques. Les paramètres cinétiques choisis conduisent à des temps caractéristiques de réaction de 20 à 25 secondes pour les deux réactions (relation 174).

$$\tau_r^{-1} = k^0 \exp(-Ea/RT_0) ([A]_0[B]_0)^{1/2} \quad (174)$$

Le Tableau 36 reporte les valeurs des coefficients d'échange thermique, du facteur matériau, et des nombres de Reynolds et de Prandtl, dont les calculs ont été explicités dans la section I.2.

Tableau 36 – Cas d'un système réactionnel compétitif exothermique : caractéristiques thermiques et hydrauliques.

Caractéristiques thermiques et hydrauliques	
Coefficient d'échange thermique interne ($\text{W.m}^{-2}.\text{K}^{-1}$)	$h_i = 655$
Coefficient global d'échange thermique ($\text{W.m}^{-2}.\text{K}^{-1}$)	$U = 348$
Facteur matériau	$\alpha_p = 0.53$
Nombre de Reynolds	$Re = 32$
Nombre de Prandtl	$Pr = 5,2$

La valeur du facteur matériau indique bien qu'il est nécessaire de prendre en compte la résistance thermique par conduction dans la paroi. Le coefficient d'échange global U est logiquement supérieur à l'ordre de grandeur de ceux rencontrés en réacteur batch de type cuve agitée à double enveloppe ($\sim 50\text{-}100 \text{ W.m}^{-2}.\text{K}^{-1}$).

La résistance externe par convection a été négligée, comme cela a été précisé dans la section précédente. Il est difficile de pouvoir vérifier cette hypothèse tant il est difficile de trouver des corrélations permettant son calcul. Pour essayer d'en déterminer une valeur, l'analogie d'un réacteur batch chauffé par un serpentin avec un micro/milliréacteur tubulaire enroulé dans un bain thermostaté sera faite (où le micro/milliréacteur sera l'équivalent du serpentin). En effet il existe quelques corrélations pour ce cas plus classique. En utilisant la corrélation proposée par Desplanches et al. (1980), pour de l'eau comme fluide externe, et en circulation turbulente ($Re > 3000$), le coefficient d'échange thermique externe h_e est évalué à environ $3300 \text{ W.m}^{-2}.\text{K}^{-1}$ au minimum ($Re = 3000$), ce qui est finalement largement supérieur aux coefficients d'échange interne et global calculés. La prise en compte de h_e dans la relation (153) modifie la valeur de U de 1,7 %. L'écart peut être qualifié de négligeable.

Pour finir, la Figure 54 présente les profils de température, de conversion (par rapport à A) et de sélectivité (de P_1 par rapport à P_2) dans le réacteur.

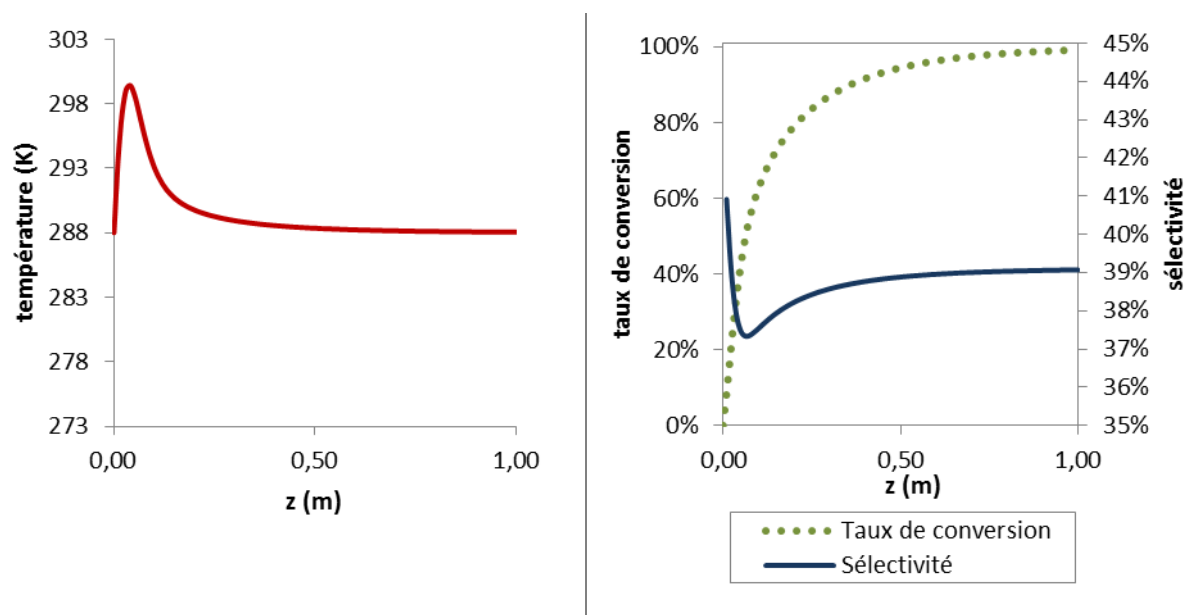


Figure 54 – Cas d'un système réactionnel compétitif exothermique : Profils de température, de conversion et de sélectivité dans le réacteur, dans les conditions proposées dans les tableaux 2 à 5

Un pic de température dû à l'exothermie du système réactionnel est observé, il est particulièrement marqué avec une élévation maximale de 11 K, soit 26°C pour une température initiale de 15°C. L'impact de ce point chaud se traduit par la chute de sélectivité en début de réacteur, conséquence d'une accélération plus importante de la réaction secondaire de par sa plus forte énergie d'activation.

1.4.2 Influence du diamètre interne du réacteur

Cette section illustre brièvement l'impact du diamètre interne du réacteur sur son comportement. L'intérêt est ici de rappeler que pour des systèmes réactionnels très exothermiques, même en restant à petite échelle, le diamètre interne du microréacteur peut avoir une grande influence.

La Figure 55 présente les mêmes profils (température interne, conversion, sélectivité) pour différents diamètres interne de réacteur, variant de 0,5 à 3 mm. Il a été choisi de garder constante la vitesse superficielle du milieu réactionnel dans le réacteur (le débit volumique a donc été modifié en fonction du diamètre).

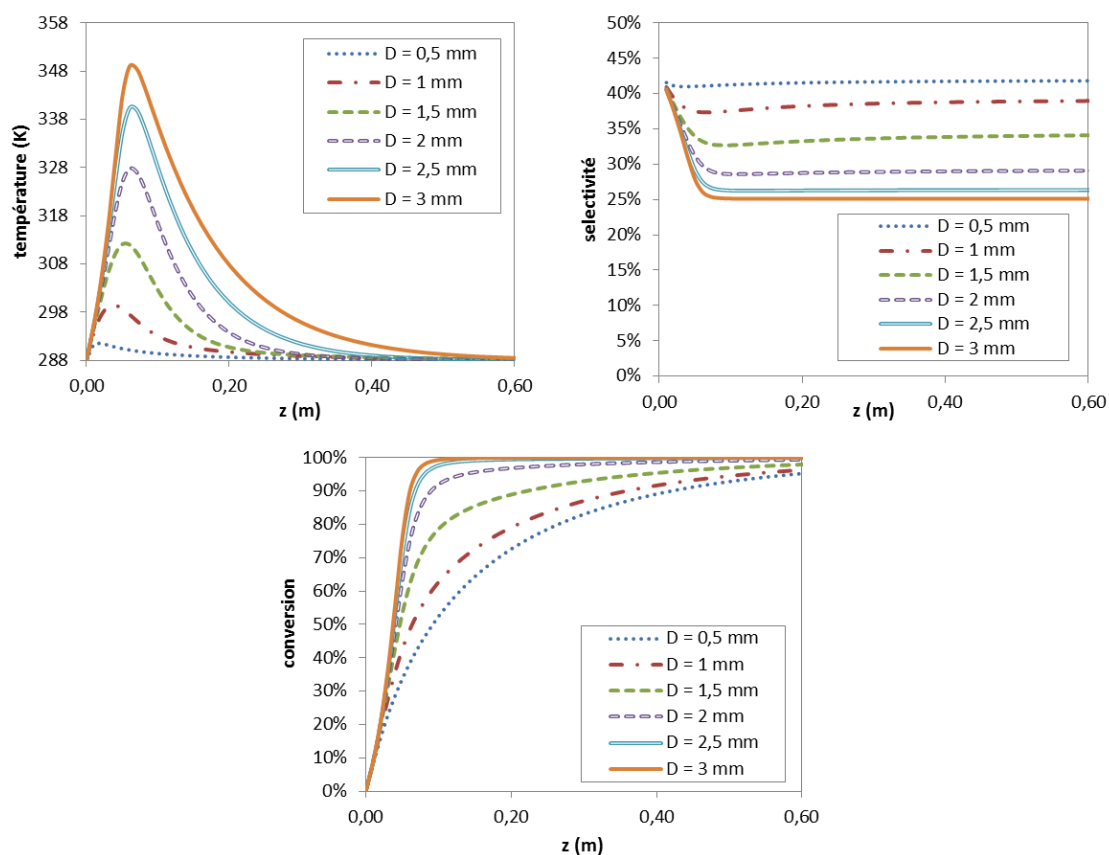


Figure 55 – Cas d’un système réactionnel compétitif exothermique : influence du diamètre interne du réacteur sur les profils de température, de conversion et de sélectivité au sein du réacteur

Ces figures confirment que, même en restant à l’échelle millimétrique, le diamètre interne du réacteur a une influence majeure sur les performances en sortie de réacteur. Ainsi, pour la synthèse compétitive considérée, un diamètre de 0,5 mm permet d’atteindre un comportement quasi-isotherme, tandis que, pour 1 mm, le comportement isopéribolique est déjà marqué et modifie quelque peu la sélectivité en sortie. Pour un réacteur de 3 mm de diamètre interne, l’élévation de température est vraiment importante, l’inflexion sur la courbe de conversion indique même un emballement des réactions chimiques (Villermaux, 1993).

I.4.3 Utilisation du formalisme basé sur les nombres sans dimension

Les valeurs des nombres sans dimension associés au cas d’étude sont présentées dans le Tableau 7. La concentration et la température de référence sont fixées à $[A]_0 = 0,45 \text{ mol.L}^{-1}$ et à $T_0 = 288 \text{ K}$.

Tableau 37 – Cas d'un système réactionnel compétitif exothermique : valeurs des nombres sans dimension avec $C_{ref} = 0,45$ mol/L et $T_{ref} = 288$ K

Nom	Définition	valeur
Nombre de Fréquence	$F_f = \tau \times k^0 [C_{ref}]^{n-1}$	$F_f = 1,97 \times 10^5 ; 7,33 \times 10^8$
Nombre d'Arrhenius	$Ar = \exp\left(-\frac{E_a}{RT_{ref}}\right)$	$Ar = 8,35 \times 10^{-6} ; 2,99 \times 10^{-9}$
Nombre adiabatique	$Ad = -\frac{\Delta_r H C_{ref}}{\rho C_p T_{ref}}$	$Ad = 0,30 ; 0,30$
NUT interne	$NUT_i = \tau \times \frac{h_i}{\rho C_p} \times \frac{4}{D}$	$NUT_i = 105$
Facteur matériau	$\alpha_p = \frac{1}{1 + \left(\frac{A_i}{A_m}\right) \frac{\lambda e_p}{\lambda_p D} Nu_i}$	$\alpha_p = 0,49$

Plusieurs remarques peuvent être effectuées à ce niveau-là.

Premièrement, les nombres de Fréquence et d'Arrhenius, qui sont avant tout associés aux paramètres cinétiques, ont des valeurs très élevées pour le premier, et très faible pour le second, le produit des deux étant proche de 1. Il est intéressant de rappeler que le produit de ces deux nombres sans dimension est égal au nombre de Damköhler I, calculé à la concentration et température de référence (C_{ref} et T_{ref}), comme le montre la relation (175).

$$F_f Ar = \tau \times k^0 \exp\left(-\frac{E_a}{RT_{ref}}\right) \times [C_{ref}]^{n-1} = Da_I(T_{ref}, [C_{ref}]) \quad (175)$$

Ainsi, si le réacteur est bien dimensionné pour les conditions de référence, la valeur de Da_I (donc de $F_f Ar$) est de l'ordre de grandeur de 1-10.

Quant au nombre adiabatique Ad , si la définition classique de l'élévation adiabatique de température ΔT_a (relation (176)) est considérée, il correspond à une élévation de 86°C pour 4,45 mol/L de réactif.

$$\Delta T_a = -\frac{\Delta_r H C_0}{\rho C_p} \quad (176)$$

Enfin, le nombre d'unités de transfert thermique caractérise le rapport entre les temps caractéristique de séjour dans le réacteur (τ) et le temps caractéristique de l'échange thermique. Il illustre ainsi l'efficacité de l'échange thermique avec l'extérieur pour évacuer la chaleur de réaction.

I.5 Conclusion

Dans cette première partie, le jeu d'équations caractéristiques du couplage bilans matière et enthalpique a été établi en régime stationnaire, puis adimensionnalisé, dans le cas d'un micro/milliréacteur tubulaire continu, supposé piston. Un premier exemple illustratif a mis en évidence l'intérêt d'un tel modèle : même en micro/milliréacteurs, des écarts à un comportement isotherme sont très vite observés en présence de réactions exothermiques.

Maintenant les modèles établis, et préalablement à l'application de la stratégie expérimentale pour la discrimination de comportement thermique de réacteur, il a été choisi d'analyser l'influence de chaque nombre sans dimension caractéristiques (Ff , Ar , Ad , et $NUT_i\alpha_p$). Cela nous est apparu comme un apport complémentaire au développement de la stratégie expérimentale. En effet, une fois le comportement thermique et les paramètres cinétiques déterminés à l'aide de la stratégie expérimentale (en particulier s'il n'est pas isotherme), avoir préalablement identifié les « zones » de comportement du système à l'aide de ses nombres sans dimension pourrait être pertinent pour :

- D'une part, comme aide pour déterminer dans quelles nouvelles conditions travailler si le régime thermique déterminé ne convient pas (trouver les conditions isothermes par exemple) ;
- D'autre part, comme outil pour extrapoler le comportement du système (à un diamètre plus grand par exemple) afin d'étudier la mise en place de la synthèse, dont les paramètres cinétiques viennent d'être évalués, dans un réacteur continu compatible avec une production à plus grande échelle.

En conséquence, la partie suivante va d'abord s'intéresser à l'analyse des principaux régimes de fonctionnement d'un micro/milliréacteur, en fonction des nombres sans dimension qui le caractérisent, et la partie 3 sera consacrée à l'application de la stratégie expérimentale pour la discrimination de modèle et de l'analyse du comportement thermique, sur un cas d'étude spécifique.

Partie II : Analyse des régimes de fonctionnement du réacteur

Grâce au formalisme adimensionnel, il est possible de représenter le comportement d'un système chimique dans un micro/milliréacteur tubulaire dans un espace réduit, les variables dimensionnelles ayant été regroupées sous la forme d'un ensemble de nombres sans dimension dotés d'un sens physique précis. Cette partie pose les premiers éléments en vue d'établir une « cartographie » qui permettrait de déterminer le comportement du réacteur sans même avoir à le modéliser, mais simplement à l'aide de critères basés sur la valeur des nombres sans dimension.

Tout d'abord, les gammes de variation de chaque nombre sans dimension seront définies. Ensuite, la classification des différents comportements thermiques sera présentée et des critères présentés, qui, à partir de la valeur des nombres sans dimension, donneront accès à la classe de comportement thermique.

II.1 Domaine de variation des nombres sans dimension

Les nombres sans dimensions proposés varient sur des gammes définies directement en fonction des paramètres physiques qui les construisent (D , e_p , λ , etc.) et des gammes considérées pour ces nombres.

Prenons par exemple le nombre d'Arrhenius Ar . Ce dernier est dépendant de :

- L'énergie d'activation E_a , qui varie typiquement pour une réaction chimique classique, entre 10 et 200 kJ.mol⁻¹ ;
- La température de référence T_{ref} . Ce paramètre peut être défini arbitrairement par l'utilisateur, et est en pratique choisi égal à la température d'entrée de l'expérience (T_0). Considérer une gamme allant de -10°C (263 K) à 150°C (423 K) reste pertinent en synthèse organique.

En considérant ces gammes sur T_0 et E_a , la valeur de Ar peut varier de 10^{-36} à 10^{-2} , ce qui définira la gamme considérée pour ce nombre sans dimension.

Le Tableau 38 présente les gammes proposées pour chaque grandeur physique (τ , k^0 , E_a , $\Delta_r H$, ρ , C_p , λ , λ_p , D , e_p) et pour l'ensemble des nombres sans dimension. L'impact de

chaque paramètre opératoire sur chaque nombre sans dimension y est également indiqué de manière synthétique (code des flèches).

Tableau 38 – Gamme de variation de chaque nombre sans dimension. ↗ indique l'augmentation de la valeur du nombre sans dimension avec l'augmentation de la valeur du paramètre opératoire classique associé (impact positif). Réciproquement ↘ indique un impact négatif. Le nombre de flèches (↘/↗/↘/↗/↘) indique qualitativement l'intensité de l'impact. ≈ indique un impact négligeable du paramètre opératoire.

Nombre sans dimension	NUT_G ($NUT_i \alpha_p$)	Ad	Ar	Ff
Gamme de variation	5 – 2000	0,005 – 0,9	10^{-36} - 10^{-2}	10^{-2} – 10^{30}
↗ D (100 μm - 3 mm)	↘↘↘			
↗ e_p (50 μm - 1 mm)	↘			
↗ λ (0.2 - 0.6 $\text{W.m}^{-1}.\text{K}^{-1}$)	≈			
↗ λ_p (0.2-16 $\text{W.m}^{-1}.\text{K}^{-1}$)	↗↗			
↗ C_p (1,8 - 4,5 kJ.kg^{-1})	↘	↘		
↗ ρ (700 - 1200 kg.m^{-3})	↘	↘		
↗ τ (1 - 60 s)	↗↗			↗↗
↗ $\Delta_r H$ (-500 – 200 kJ.mol^{-1})		↗*		
↗ Ea (10 – 200 kJ.mol^{-1})			↘	
↗ k^0 (10^3 – 10^{25} L.s.mol^{-1})				↗↗
↗ $[C_{ref}]$ (0,01 – 1 mol.L^{-1})		↗↗		↗**
↗ T_{ref} (263 – 423 K)		≈	↗	

*en valeur absolue **si l'ordre de la réaction associée est $n > 1$

Prenons l'exemple de NUT_G . Le Tableau 38 indique que le diamètre interne du microréacteur (D) et l'épaisseur (e_p) de la paroi du réacteur ont un impact négatif sur NUT_G et entraîne donc une diminution de la capacité du réacteur à échanger de la chaleur. Le tableau précise aussi que D a un impact beaucoup plus important que e_p sur NUT_G .

Maintenant que l'ordre de grandeur des variations des nombres sans dimension est estimé, nous allons poser les premiers éléments pour établir une « cartographie » des différents régimes thermiques de fonctionnement, en fonction de la valeur des nombres sans dimension.

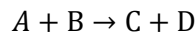
II.2 Comportements thermiques du réacteur

Définir une cartographie générique et des relations algébriques précises pour la détermination des différents régimes thermiques est un travail long et complexe, lié notamment au fait que le jeu de nombres sans dimension décrivant le système est important et qu'une telle cartographie est propre à un système/schéma réactionnel donné. Dans la section suivante, quelques éléments seront simplement proposés.

L'objectif principal est ici de proposer le calcul d'un critère, qui permettrait à partir des nombres sans dimension caractéristiques du système et de la réaction, de prédire le type de profil axial de température au sein du réacteur.

Nous commencerons donc par définir plusieurs régimes de fonctionnement, associés à un type de profil thermique, puis un critère permettant de différencier ces différents profils.

Nous avons choisi de nous focaliser sur une réaction simple de la forme :



En conséquence, seuls les profils de température seront considérés, et non par exemple l'impact sur la sélectivité sur un groupe de réactions.

Dans ce cas, le système réactionnel est défini par un jeu de quatre nombres sans dimension : F_f , A_r , A_d et NUT_G .

II.2.1 Définition des types de profils thermiques

La question des régimes de fonctionnement des réacteurs mettant en œuvre des réactions exothermiques avec refroidissement du milieu, ont été beaucoup étudiés, en particulier pour caractériser les conditions garantissant une stabilité thermique (Trambouze et al., 1984; Villermaux, 1993). Ainsi quelques règles simples permettant de déterminer ces conditions de stabilité ont été mises en place.

Nous commencerons donc par proposer ces deux régimes de fonctionnement : stable et instable. Ensuite, puisque nous nous intéressons en particulier au fonctionnement isotherme, la condition stable sera donc divisée en deux catégories : isotherme et non isotherme.

On parlera de régime instable lorsque le système est sujet à un emballement thermique spontané. Cela se traduit concrètement par une évolution exponentielle de la température au sein du réacteur, que le système de refroidissement ne permet pas ou peu de ralentir. Expérimentalement, cette

situation conduit généralement au déclenchement de nouvelles réactions (réactions de décomposition par exemple) qui entretiennent le phénomène et conduisent en toute probabilité à la détérioration voire à la destruction du réacteur.

II.2.2 Conditions de stabilité

II.2.2.1 Première condition de stabilité

La première condition de stabilité généralement définie est que la température maximale atteignable ne doit pas dépasser une valeur limite T_{max} . Elle se traduit par l'équation (177).

$$T_0 + \Delta T_a \ll T_{max} \quad (177)$$

Où ΔT_a est l'élévation adiabatique de température et T_0 la température du milieu réactionnel en entrée de réacteur. Cette équation se traduit, en utilisant les nombres sans dimension, par la relation (178) :

$$1 + Ad_0 \ll T_{max}/T_0 \quad (178)$$

Où Ad_0 est le nombre adiabatique défini pour $T_{ref} = T_0$.

Trambouze et al. (1984) ont proposé la valeur empirique $T_{max} = 1,25 T_P$, où T_P est la température à la paroi si cette dernière est constante, prendre la température externe T_E sinon.

En d'autres termes, ceci signifie que toute l'énergie chimique potentielle des réactifs, supposée libérée sous forme thermique, doit pouvoir être « encaissée » par le réacteur et le milieu. Cette condition de stabilité est très contraignante, c'est-à-dire qu'un système peut être stable sans respecter cette condition. D'autres conditions de stabilité doivent généralement être recherchées.

II.2.2.2 Deuxième condition de stabilité

La deuxième condition de stabilité est définie à partir des flux de chaleur.

Localement, le flux de chaleur produit par la réaction chimique est proportionnel à :

$$q_1 = \frac{\Delta_r H \times r}{\rho c_p} \quad (179)$$

De même, le flux de chaleur évacué par la paroi est proportionnel à :

$$q_2 = \frac{U(T - T_E)(4/D)}{\rho c_p} \quad (180)$$

Où T_E est la température externe (paroi externe et fluide réfrigérant), D le diamètre interne, U le coefficient d'échange thermique global et ρ et c_p sont la masse volumique et la capacité calorifique du milieu réactionnel.

Le fonctionnement est stable si le flux de chaleur échangé avec le dispositif d'échange externe q_2 augmente plus vite avec la température que le flux de chaleur produit par la réaction q_1 . Ceci se traduit par les relations (181) et (182) :

$$\frac{\partial q_2}{\partial T} \gg \frac{\partial q_1}{\partial T} \quad (181)$$

$$\frac{U(4/D) \times T^2}{\Delta_r H \times r \times Ea/R} \gg 1 \quad (182)$$

Cette condition juge « localement » du potentiel de stabilité du fonctionnement du réacteur. Le critère est généralement calculé à partir des conditions initiales, avec $T = T_0$ et $r = r_0$.

Plusieurs travaux de simulation ont été menés pour préciser cette condition de stabilité. La corrélation suivante a été proposée :

$$\frac{\tau_{r,0}}{\tau_c} \gg \left(\frac{T_A \times \Delta T_a}{T_0^2} \right)^a \quad (183)$$

Où a est un coefficient, égal à 1,2 selon Villiermaux (1991) et à 1,18 selon Trambouze et al. (1984). Les autres grandeurs caractéristiques utilisées dans l'équation (183) sont définies dans le Tableau 39.

Tableau 39. Grandeurs caractéristiques mise en jeu dans l'équation (46)

Grandeurs caractéristiques	définition	
Temps caractéristique de réaction définit à l'état initial (C_0, T_0)	$\tau_{r,0} = \frac{C_0}{r_0}$	(184)
Temps caractéristique de l'échange de chaleur avec le dispositif d'échange externe	$\tau_c = \frac{\rho c_p}{U(4/D)}$	(185)
Élévation adiabatique de température	$\Delta T_a = \frac{C_0 \times \Delta_r H}{\rho c_p}$	(186)
Température d'activation	$T_A = \frac{Ea}{R}$	(187)

A nouveau cette condition peut être traduite en nombres sans dimension selon la relation (188), si l'on reprend la corrélation de Villermaux (1991) pour le coefficient α :

$$\frac{NUT_G}{Ff_0 \times Ar_0} \gg \left(Ad_0 \ln \left(\frac{1}{Ar_0} \right) \right)^{1,2} \quad (188)$$

Où l'indice $_0$ indique le calcul des nombres sans dimension à $T_{ref} = T_0$ et $C_{ref} = C_0$.

Il est important de noter que, comme pour la première condition, il s'agit d'une condition restrictive, suffisante mais non nécessaire. Autrement dit, respecter la condition assure un régime stable, mais il peut exister des régimes stables qui ne respectant pas la condition.

II.2.3 Conditions d'« isothermicité »

Le rapport des flux thermique d'échange et de production de chaleur par la réaction est le point central du comportement du réacteur. Il semble donc tout à fait pertinent de baser le critère de comportement « isotherme » à partir de la même forme de critère.

Seulement pour le cas isotherme, le flux de chaleur échangé ne doit pas être juste supérieur, mais largement supérieur au flux de chaleur produit par la réaction. Autrement dit, l'évacuation de la chaleur doit être suffisamment efficace pour que la température au sein du réacteur reste quasiment constante. Cette condition est traduite par la relation (189) :

$$\frac{NUT_G}{Ff_0 \times Ar_0} \times \varepsilon_{th} \gg \left(Ad_0 \ln \left(\frac{1}{Ar_0} \right) \right)^{1,2} \quad (189)$$

Où ε_{th} désigne un entier strictement positif, inférieure à 1. La valeur du seuil ε_{th} devra être définie en fonction de la définition que l'on donne à un régime isotherme.

Deux critères nous semblent importants quant à la caractérisation de l'isothermicité :

- Le premier critère est évidemment une température maximale admise :

$$\Delta T^*_{max} = (T_{max} - T_0)/T_{ref} \quad (\text{avec } T_{ref} = T_0) \quad (190)$$

- Le deuxième critère correspondrait à un « temps limite » (zone de réacteur limite) au-delà de la température d'entrée (T_0), mathématiquement cela peut se traduire par une aire limite entre la courbe du profil de température et la température T_0 (\mathcal{A}_{max}).

Ces deux critères sont nécessaires, car en fonction du système, le pic de température peut être plus ou moins étroit (Cf. Figure 56). Dans certains cas, le pic est étalé : ΔT^*_{max} est faible, mais la température reste supérieure à T_0 très longtemps dans le réacteur de sorte qu'on ne peut considérer un comportement isotherme, même si le pic à une faible amplitude.

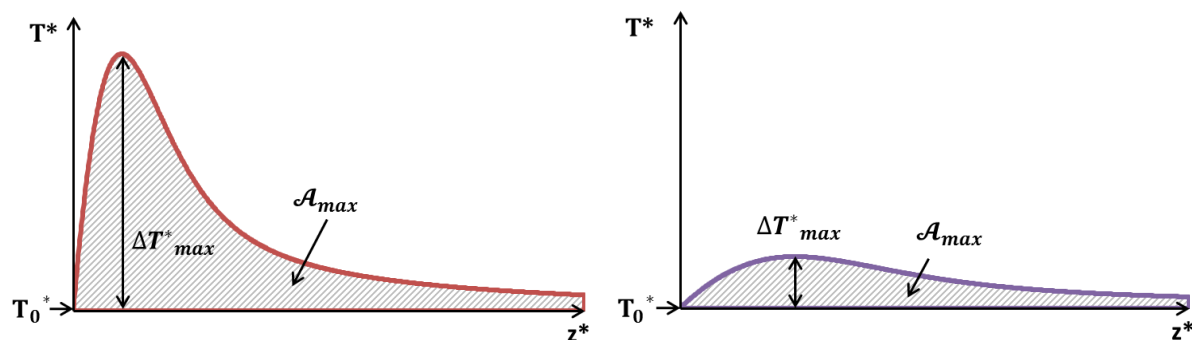


Figure 56 – Illustration des critères choisis pour définir les limites du régime de fonctionnement isotherme

La prochaine section s'intéressera entre autre à la définition de la valeur seuil ε_{th} en fonction des limites choisies pour ΔT^*_{max} et \mathcal{A}_{max} .

II.2.4 Identification des limites entre régimes de fonctionnement thermique

Pour tenter de valider les propositions précédentes, un grand nombre de profils de température ont été numériquement simulés afin de couvrir l'ensemble de la gamme des nombres sans dimension (Tableau 38). Les valeurs utilisées pour chaque nombre adimensionnel sont présentées dans le Tableau 40.

Tableau 40 – Valeur de nombres sans dimensions fixées et utilisé pour couvrir l'ensemble du domaine opératoire

$\frac{NUT_G}{(NUT_i \alpha_p)}$	1	10	20	50	100	250	500	1000	2000
Ad	0,05	0,1	0,2	0,4	0,6	0,8			
Ff	$3,5 \times 10^5$	7×10^8	5×10^{15}	4×10^{22}	$1,8 \times 10^{27}$				
Ar	$1/Ff$	$2/Ff$	$3/Ff$	$5/Ff$	$7/Ff$	$9/Ff$	$11/Ff$		

L'ensemble des combinaisons possibles forme 1890 profils opératoires. Les valeurs proposées pour le nombre Ar dépendent directement du nombre Ff . En effet les deux nombres sont extrêmement couplés : si $Ar \times Ff < 1$, la vitesse de réaction est très faible voire nulle, et le profil ne présente aucun intérêt. A l'inverse, si $Ar \times Ff \gg 1$, la réaction est presque instantanée (et largement supérieure au temps de séjour dans le réacteur), et dans certains cas la résolution mathématique du modèle elle-même peut poser problème. En d'autres termes, ces cas ne représenteraient pas des profils opératoires réalistes. C'est pourquoi, Ar est toujours choisi en fonction de Ff (l'inverse aurait aussi pu être proposé).

Les limites entre les comportements isothermes et non isotherme sont dans un premier temps fixées à $\Delta T^*_{max} = 0,01$ et à $\mathcal{A}_{max} = 1/2 \times \Delta T^*_{max}$. Ce qui correspond à une température absolue T_{max} qui n'excède pas 1% de la valeur de T_0 , et à une aire maximale équivalente la moitié du réacteur passé à T_{max} .

Comme c'est ΔT^*_{max} qui est fixé, la température absolue T_{max} (K) va dépendre de T_0 (K). Le Tableau 41 donne $\Delta T = T_{max} - T_0$ en fonction de T_0 .

Tableau 41 – Température limite définie pour le comportement isotherme, dépendante de la température initiale

T_0 (K)	ΔT (K)
273	2,73
293	2,93
313	3,13
323	3,23
373	3,73

La Figure 57 présente des exemples de profils de température pour chaque type de régime de fonctionnement : instable, stable non isotherme et isotherme. Le Tableau 42 renvoie les valeurs des nombres sans dimensions associés à chacun de ces profils.

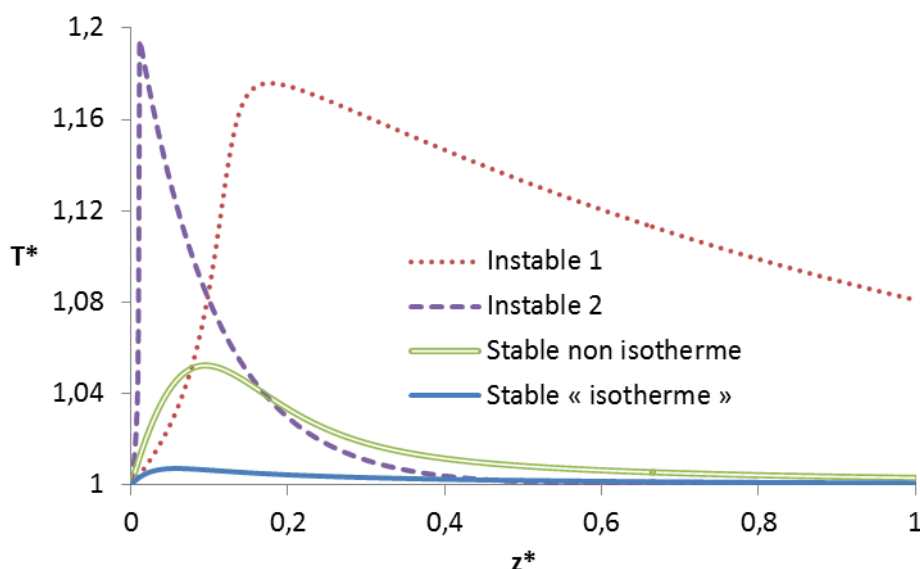


Figure 57 – Exemples de profils axiaux de température à différents régimes de fonctionnement, les nombres sans dimension associés sont donnés dans le Tableau 42.

On observe bien sur la figure la montée exponentielle de la température pour les profils instables. Dans le cas de ces simulations, la température redescend lorsque les réactifs sont totalement consommés. En conditions réelles, une telle montée en température entraîne généralement le déclenchement de réactions supplémentaires, comme les décompositions des composés. Ces

réactions, très exothermiques, conduisant généralement à la destruction du réacteur avant toute possibilité de refroidissement.

Pour les profils de température dits « stables », une montée plus graduelle de la température est observée, du fait de l'efficacité du refroidissement qui permet de contrôler la montée en température. Dans le cas du profil dit « isotherme », on considère l'élévation de la température négligeable.

Tableau 42 – Nombres sans dimension caractéristiques associés aux profils axiaux de température présentés dans la Figure 57

Régime	Ff	Ar	Ad	NUT_G
« Isotherme »	$7,0 \times 10^8$	$2,86 \times 10^{-9}$	0,2	50
Stable	$3,5 \times 10^5$	$8,57 \times 10^{-6}$	0,4	50
Instable 1	$5,0 \times 10^{15}$	$4,00 \times 10^{-16}$	0,8	10
Instable 2	$1,8 \times 10^{27}$	$3,89 \times 10^{-27}$	0,4	10

Les Figures 58 et 59 montrent un échantillon des profils caractérisés comme « isotherme » et comme non isotherme stable.

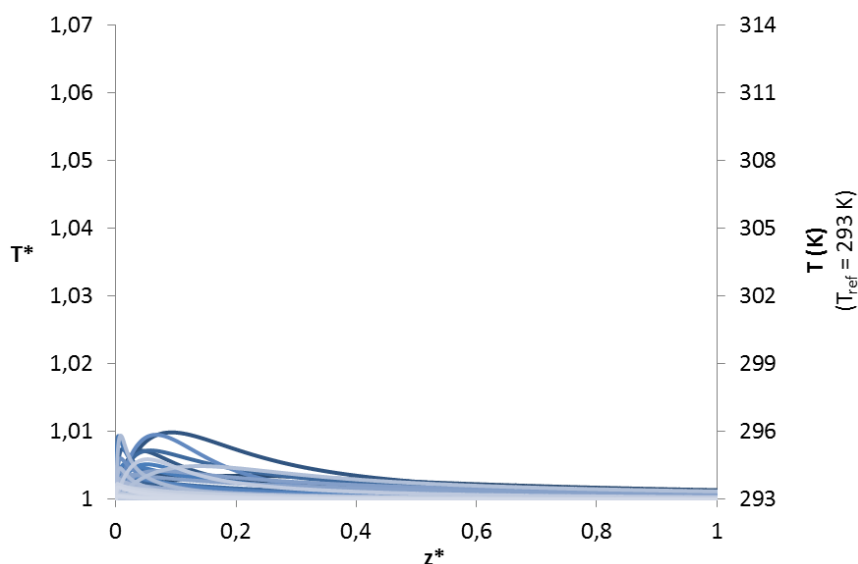


Figure 58 – Echantillons de profils axiaux de température classifiés « isotherme » stables.

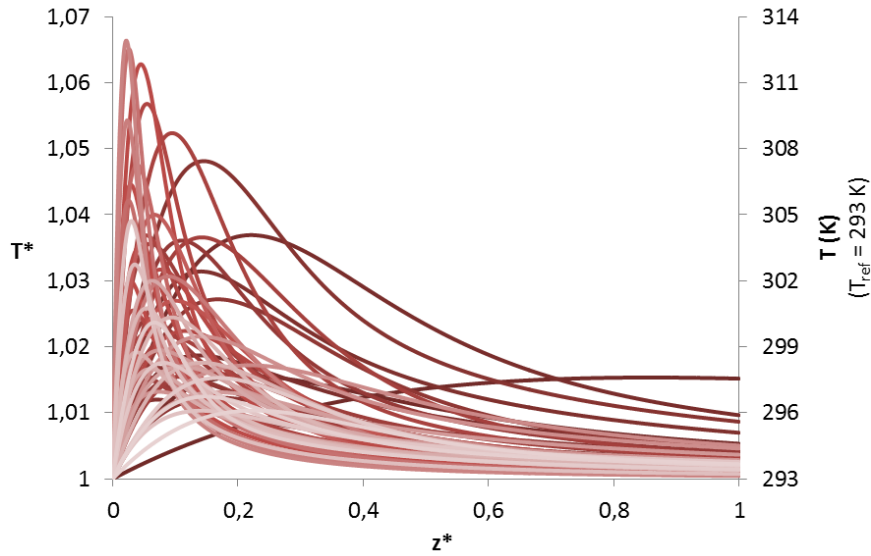


Figure 59 – Echantillons de profils axiaux de température classifiés non isotherme stables.

Pour l'ensemble des profils, la valeur seuil ε a été calculée suivant la relation (191) :

$$\varepsilon = \frac{Ff_0 \times Ar_0}{NUT_G} \left(Ad_0 \ln \left(\frac{1}{Ar_0} \right) \right)^{1,2} \quad (191)$$

Le premier objectif est maintenant de vérifier s'il existe une valeur de ε limite (ε_{haut}) telle que l'ensemble des profils vérifiant $\varepsilon_{th} < \varepsilon_{haut}$ ont un régime de fonctionnement isotherme et l'ensemble des profils vérifiant $\varepsilon_{th} > \varepsilon_{haut}$ ont un régime de fonctionnement non isotherme. Ainsi le calcul de ε permettrait de déterminer le régime de fonctionnement du réacteur.

Pour cela, on définit ε_{haut} comme la valeur la plus haute de ε trouver pour un régime isotherme. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 43, calculés pour plusieurs valeurs limites de ΔT_{max}^* et de \mathcal{A}_{max} .

Tableau 43 – Valeurs de seuil ε calculées pour différentes valeurs limites de ΔT_{max}^* . ε_{haut} est la valeur de ε la plus haute parmi les profils dit isothermes.

$\Delta T_{max}^* = \frac{T_{max} - T_0}{T_{ref}}$	$\mathcal{A}_{max} = \frac{1}{2} \Delta T_{max}^*$	ε_{haut}
0,2%	0,00125	0,27
0,5%	0,0025	0,48
1,0%	0,005	0,96
1,5%	0,0075	1,91

Les résultats ne sont pas concluants, puisqu'il apparaît que pour certains profils en régime de fonctionnement non isotherme, la valeur calculée de ε est inférieure à ε_{haut} . En fait il existe un intervalle de valeurs de ε pour lequel le régime de fonctionnement peut être « isotherme » ou non isotherme. En conclusion, la relation (189) ne peut pas définir à elle seule le régime de fonctionnement.

On revient au fait que la relation de base (182), initialement définie pour évaluer la stabilité du régime de fonctionnement est établie comme une condition « suffisante » (remarque en fin de section II.2.2.2), c'est-à-dire que tous les systèmes vérifiant la corrélation sont stables, mais certains régimes stables ne la vérifient pas. La relation est un critère « contraignant ».

Notre deuxième proposition est donc de définir le seuil de la valeur ε_{th} pour les régimes dits isothermes de la même façon, comme une limite contraignante. Une valeur ε_{bas} est définie telle que, en deçà de cette dernière, le régime de fonctionnement est forcément isotherme.

Pour cela on définit ε_{bas} comme la valeur la plus basse de ε_{th} calculée pour un régime de fonctionnement non isotherme. Les résultats sont montrés dans le Tableau 44.

Tableau 44 – Valeurs de seuil ε calculées pour différentes valeurs limites de ΔT_{max}^* . ε_{bas} est la valeur de ε la plus basse calculée pour les profils dits non isothermes

$\Delta T_{max}^* = \frac{T_{max} - T_0}{T_{ref}}$	$\mathcal{A}_{max} = \frac{1}{2} \Delta T_{max}^*$	ε_{bas}
0,2%	0,00125	0,05
0,5%	0,0025	0,11
1,0%	0,005	0,23
1,5%	0,0075	0,33

La relation entre ε_{bas} et ΔT_{max}^* peut ensuite être établie (Figure 60). Sur la gamme de ΔT_{max}^* proposée, il s'avère que la relation est linéaire, et l'on peut donc en déduire la relation (192).

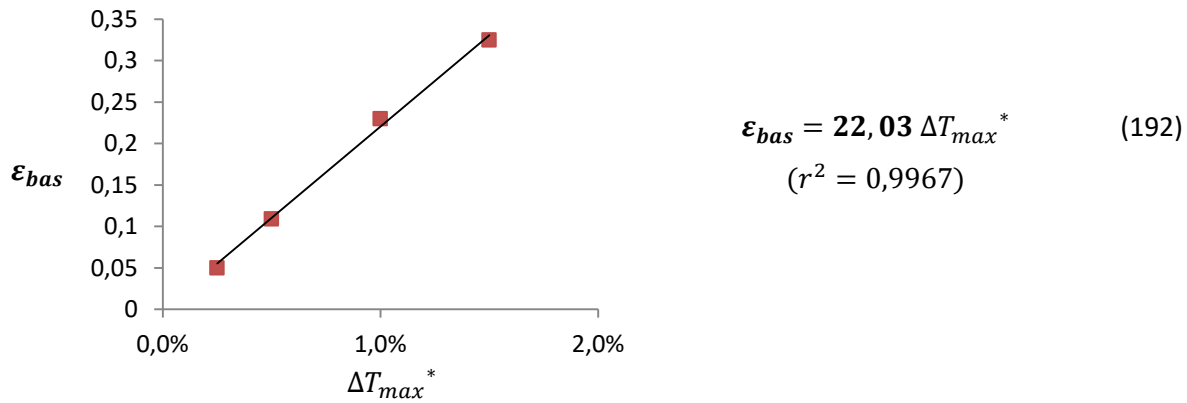


Figure 60 – Relation entre ε_{bas} et la température relative limite définie pour le régime de fonctionnement dit « isotherme »

Il est étonnant ici de retrouver une relation linéaire, et difficile d'en déterminer un sens physique. D'ailleurs, cette linéarité est peut-être aussi simplement due à l'intervalle très restrictif sur lequel ΔT_{max}^* est considéré (de 0,005 à 0,015), qui représente donc la très faible portion d'une courbe qui n'est peut-être pas linéaire.

II.3 Conclusion

Pour résumé, la répartition des régimes de fonctionnement est présentée schématiquement dans la Figure 61. $\varepsilon < 1$ est suffisant mais pas nécessaire pour obtenir un régime stable, et $\varepsilon < \varepsilon_{bas}$ est suffisant mais non nécessaire pour être en régime isotherme.

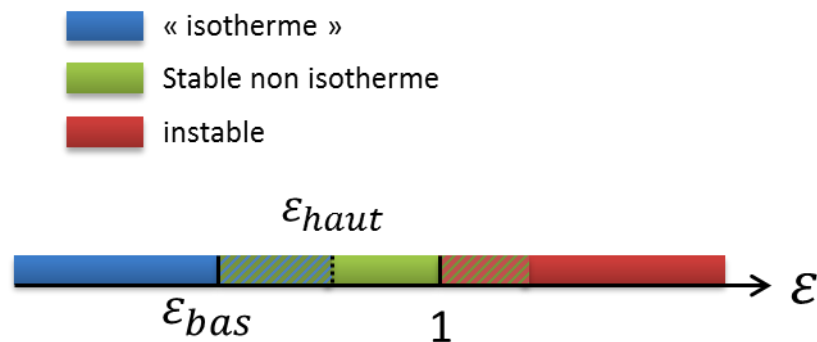


Figure 61 – Répartition des régimes de fonctionnement thermique en fonction du critère ε

En conclusion, la solution apportée dans cette section n'est que partielle, et une caractérisation plus précise des régimes de fonctionnement nécessiterait un travail plus approfondi. La modification, ou la proposition de nouvelles corrélations plus précise est possible, il faudrait pour cela établir en détail la cartographie des régimes, profil par profil, puis tenter d'établir une(des) corrélation(s) à l'aide d'un travail numérique d'optimisation.

La partie suivante revient plus spécifiquement à la stratégie expérimentale de discrimination de modèles. Elle s'intéressera justement à la discrimination de régimes de fonctionnement, entre « isotherme » et « non isotherme stable ». Il n'est pas aisé de concilier le travail semi-empirique précédent et celui de la stratégie expérimentale. Une piste pourrait être que cette dernière permette d'obtenir un modèle stœchio-cinétique complet. L'accès aux données cinétiques permet alors d'accéder à l'ensemble des nombres caractéristiques du système (en particulier Ar , et Ff). Ainsi, si la réaction doit être conduite de façon isotherme (pour des raisons de sélectivité par exemple), le réacteur et/ou les conditions opératoires peuvent être choisies de telle sorte que la relation (189) soit respectée.

Partie III : Application de la stratégie expérimentale pour la discrimination de comportements thermiques

La stratégie expérimentale de discrimination de modèles décrite et utilisée dans les chapitres précédents va être appliquée dans cette partie III à des modèles couplant le bilan matière et un bilan enthalpique, dans le cas de réacteurs continus tubulaires supposés piston. Pour cela, le jeu d'équations caractéristiques a été préalablement écrit et adimensionnalisé (partie I) et l'influence des différents nombres sans dimension sur le comportement thermique du réacteur appréhendé (partie II).

Dans cette partie III, afin d'illustrer ses potentialités, la stratégie expérimentale va être mise en œuvre sur un cas d'étude numérique consistant en système réactionnel compétitif exothermique mis en œuvre dans un microréacteur. L'objectif de la stratégie sera de déterminer si le comportement de ce système est isotherme ou non et ainsi de s'assurer que les paramètres cinétiques déterminés seront bien intrinsèques (i.e. non biaisés par d'éventuels effets thermiques).

III.1 Description du cas d'étude numérique

Le cas d'étude numérique reprend le même schéma réactionnel que l'exemple de la section I.4, rappelé par la Figure 62. Il s'agit d'un schéma compétitif, produisant un produit d'intérêt P_1 , un coproduit C et une impureté P_2 .

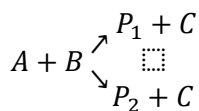


Figure 62 – Schéma du système réactionnel considéré pour le cas d'étude

III.1.1 Dispositif « expérimental »

Il sera supposé que les expériences associées à ce cas d'étude numérique sont réalisées dans le dispositif décrit sur la Figure 63.

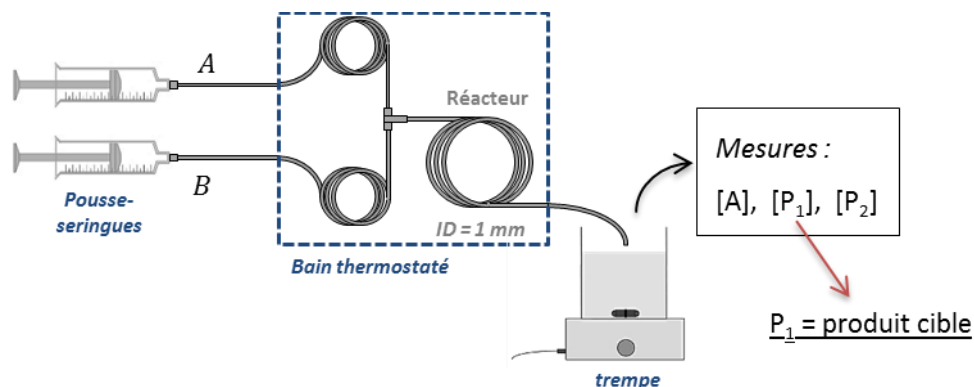


Figure 63 –Dispositif « expérimental » associé au cas d'étude : réacteur en PFA (Téflon®), de longueur variable, de diamètre interne égal à 1 mm, et de diamètre externe égal à 1/16" de pouces

Ce dispositif expérimental virtuel consiste en un milliréacteur de 1 mm de diamètre interne en PFA (perfluoroalkoxy), matériau fluoropolymère proche du Téflon®, très utilisé en *flow chemistry*. On considérera dans ce cas numérique que, sur une même expérience, le réacteur peut être « coupé » et est donc de longueurs variables L ; ceci permet d'atteindre différents temps de séjour tout en gardant la même température externe et une vitesse superficielle du milieu réactionnel dans le réacteur constante. Les caractéristiques principales du système réactionnel et du dispositif « expérimental » sont données dans le Tableau 44.

Les réactifs sont virtuellement préchauffés à la température désirée avant le mélange (T_0) (par immersion du microréacteur dans un bain thermostaté par exemple). La température d'entrée dans le réacteur sera donc toujours considérée égale à la température externe (bain thermostaté).

Tableau 45 – Principales caractéristiques du système « expérimental » étudié

Caractéristiques	
Milieu réactionnel (assimilé au solvant de synthèse)	THF
Vitesse superficielle du milieu réactionnel	2,12 cm.s ⁻¹ (Re = 49)
Matériau du réacteur	PFA
Diamètre interne (externe)	1 mm (2,18 mm)
Température initiale (T ₀)	de 20 à 50°C

Dans ce cas d'étude, il sera considéré que seules les concentrations en réactif A, en produit d'intérêt P₁ et en impureté P₂ sont mesurables, sous-entendant donc que les concentrations en réactif B et en coproduit ne sont pas connues. Ce choix s'inspire d'un exemple expérimental réel (substitution nucléophile par l'hydroxylamine, Cf. section I.4.1) Il est à noter que dans ces conditions il n'y a pas de problème d'identifiabilité et de discernabilité des modèles proposés. En effet, mesurer pour chaque réaction, un composé qui ne dépend que de cette dernière (P₁ pour la réaction 1, P₂ pour la réaction 2), est une condition suffisante pour assurer l'identifiabilité des paramètres cinétiques.

III.1.2 Génération numérique des données

Tout comme dans le chapitre III, les données « expérimentales » sont générées numériquement à partir d'un modèle, celui décrit par les équations (193), (194) et (196), une erreur aléatoire normale et centrée sur zéro, d'écart-type $\sigma = 0,003$ est ajoutée.

Les paramètres cinétiques utilisés pour la génération des données sont données dans le Tableau 45.

Tableau 46 – Données sur les réactions étudiées

	$A + B \rightarrow C + P_1$	$A + B \rightarrow C + P_2$
k^0 (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)	1,5×10 ⁴	2,5×10 ⁹
Ea (kJ.mol ⁻¹)	25	60
ΔrH (kJ.mol ⁻¹)	-300	-300

Les enthalpies de réaction considérées, égales à -300 kJ.mol^{-1} pour chaque réaction, sont caractéristiques de réactions très exothermiques.

Le domaine opératoire choisi est défini dans le Tableau 47.

Tableau 47 – Domaine expérimental et choix des variables expérimentales

Variables expérimentales	Domaine de variation
Température d'entrée du réacteur T_0 (égale à la température externe T_E) (K)	293 – 323 K (20 – 50°C)
Concentrations en réactifs (A et B) (mol.L^{-1})	0,05 – 0,5
Longueur du réacteur (L_r , m)	0,33 – 10
Temps de séjour à la longueur L_r (τ , s)	20 – 600

Les caractéristiques proposées pour le réacteur (Tableau 45) et pour le système réactionnel (Tableau 46), couplées aux conditions expérimentales fixées (Tableau 47), ont été choisies car elles conduisent, via la résolution des équations (193), (194) et (196), à un comportement non-isotherme du réacteur.

L'objectif des sections suivantes sera de démontrer qu'il est possible, en supposant que ni les constantes cinétiques ni le comportement thermique du système sont connus (elles ont juste été utilisées pour générer numériquement des données), de déterminer, à partir d'expériences initiales et de nouvelles expériences désignées, ces données et le comportement thermique en appliquant la stratégie de discrimination de modèles.

III.1.3 Modèles à discriminer

Contrairement aux chapitres précédentes, le modèle stœchio-cinétique est ici supposé connu (Figure 3). En conséquence, les deux modèles proposés pour la discrimination seront donc constitués du même bilan matière (équations (193) et (194)), mais différeront par les hypothèses associées au comportement thermique du réacteur, c'est-à-dire par l'écriture du bilan enthalpique :

- Le premier modèle (dit isotherme) considérera une température homogène et constante dans le réacteur, égale à la température d'entrée des réactifs, T_0 (équation (195)).

- Le second modèle (dit isopéribolique) prendra en compte la variation de la température le long du réacteur. Le bilan enthalpique au sein du réacteur sera alors défini par l'équation (196).

On ne parlera plus ici de comportement thermique stable ou instable, nous nous intéressons en effet à un système dont le comportement reste stable dans l'ensemble du domaine opératoire considéré.

$$\begin{array}{l|l} \text{bilan matière} & \left. \begin{aligned} \frac{d[A]^*}{dz^*} = \frac{d[B]^*}{dz^*} = -\frac{d[C]^*}{dz^*} &= -(Ff_1Ar_1^{1/T^*} + Ff_2Ar_2^{1/T^*})[A^*][B^*] \\ \frac{d[P_i]^*}{dz^*} &= Ff_iAr_i^{1/T^*}[A^*][B^*] \quad i = 1,2 \end{aligned} \right\} \end{array} \quad \begin{array}{l} (193) \\ (194) \end{array}$$

$$\begin{array}{l|l} \text{Modèle dit isotherme} \\ \text{bilan enthalpique n°1} \end{array} \left| \begin{array}{l} \frac{dT^*}{dz^*} = 0 \end{array} \right. \quad (195)$$

$$\begin{array}{l|l} \text{Modèle dit} \\ \text{isopéribolique} \\ \text{bilan enthalpique n°2} \end{array} \left| \begin{array}{l} \frac{dT^*}{dz^*} = (Ad_1Ff_1Ar_1^{1/T^*} + Ad_2Ff_2Ar_2^{1/T^*})[A^*][B^*] - \alpha_p NUT(T^* - T_E^*) \end{array} \right. \quad (196)$$

Le système d'équations présenté utilise un formalisme basé sur les nombres sans dimension, pour les raisons évoquées précédemment (cf Partie I, section I.3). Par conséquent les paramètres « cinétiques » à estimer seront les nombres d'Arrhenius Ar_i et le logarithme des facteurs de fréquence $\ln(k^0)$ (et pas les nombres de fréquence Ff_i car ces derniers dépendent du temps de passage τ , potentiellement variable entre les expériences). Cependant, lors de la présentation des résultats, les valeurs des paramètres cinétiques classiques (E_a et k^0) seront préférentiellement données à la place de Ar et de $\ln(k^0)$, car plus explicites.

Pour finir, les propriétés de discernabilité et d'identifiabilité structurelle sont facilement vérifiables. La mesure d'un produit de chaque réaction, P_1 et P_2 , l'assure de base, et en plus, le réactif A est mesuré.

III.2 Première application de la stratégie expérimentale

Tout comme dans les chapitres précédents, l'initialisation de la procédure se base sur la proposition de plusieurs expériences initiales, insuffisantes pour discriminer les deux modèles proposés (modèles dit isotherme et dit isopéribolique).

III.2.1 Expériences initiales

Les expériences initiales proposées sont données dans le Tableau 48. Pour chacune d'elle, seules la température d'entrée (T_0) et la température extérieure (T_E), toutes deux égales, sont modifiées. Changer la température de synthèse est en effet nécessaire et suffisant pour obtenir une première estimation des paramètres cinétiques.

Dans un cas d'étude expérimental réel en réacteur continu (milli ou micro), cela permettrait d'effectuer, par exemple, les quatre expériences avec la même solution initiale en A et en B, et ainsi de rationaliser efficacement ce travail préliminaire.

Quatre expériences préliminaires sont proposées. Le nombre d'expériences initiales est choisi pour qu'il y ait suffisamment de données afin d'éviter des problèmes d'identifiabilité quantitative (que l'on a pu observer dans le chapitre 4, section III).

Tableau 48 – Conditions opératoires associées aux expériences initiales

	$[A]_0$ (mol.L ⁻¹)	$[B]_0$ (mol.L ⁻¹)	T_0 (K)	τ_{max} (s)
Exp. 1	0,1	0,2	293 (20°C)	45
Exp. 2	0,1	0,2	298 (25°C)	45
Exp. 3	0,1	0,2	303 (30°C)	45
Exp. 4	0,1	0,2	308 (35°C)	45

La Figure 64 présente les profils axiaux de concentrations des composés A, P_1 et P_2 associés à chacune des expériences initiales. Pour l'ensemble des expériences, des « mesures » seront effectuées en 5 positions axiales équidistantes le long du réacteur tubulaire, que l'on peut associer à 5 temps de séjour distincts.

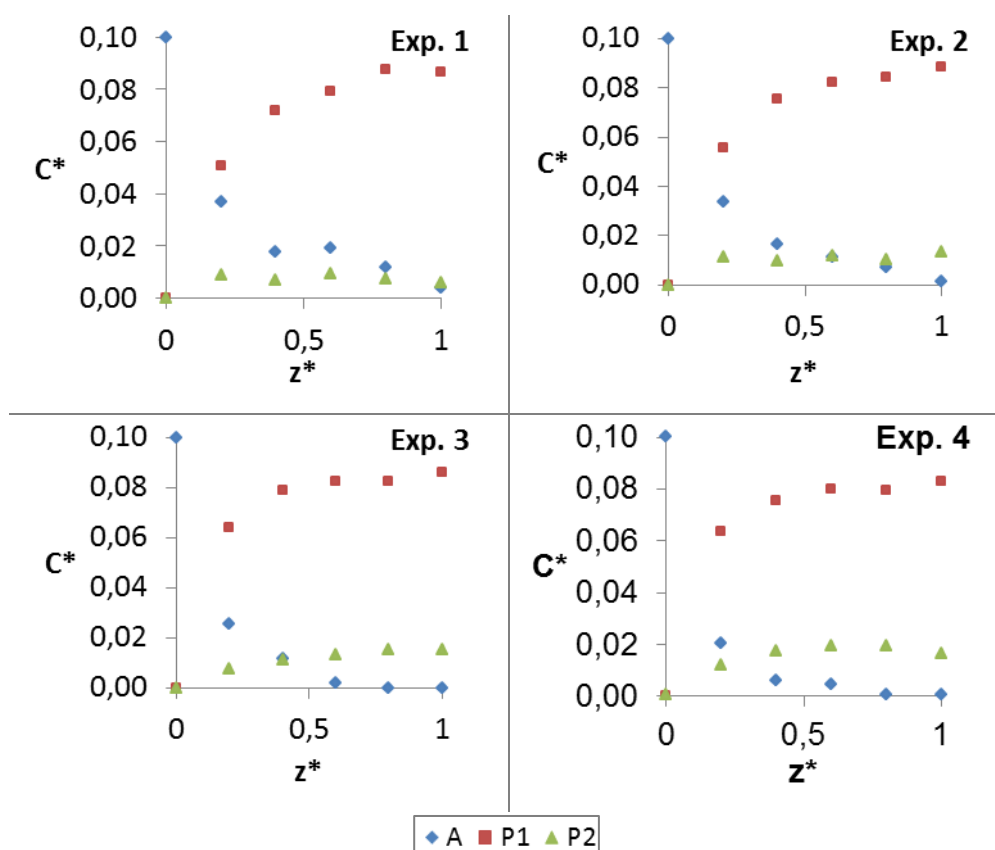


Figure 64 – Profils axiaux de concentrations des composés mesurables (A, P_1 et P_2) pour chaque expérience initiale

Ces expériences initiales mettent en évidence la prépondérance de la première réaction, avec une production majoritaire du produit d'intérêt P_1 . Cette dernière reste cependant limitée puisque la sélectivité de P_1 par rapport à P_2 reste tout de même de l'ordre de 10 à 20% en fin de réacteur, selon les expériences. Il est à noter également que plus la température externe est élevée, plus la formation de P_2 est importante, ce qui est logique dans la mesure où la seconde réaction possède une énergie d'activation plus élevée dans le modèle générant les expériences (Tableau 45).

A partir de ces expériences initiales, une première estimation des paramètres cinétiques est possible.

III.2.2 Première identification des paramètres cinétiques et évaluation de l'adéquation des modèles

Les paramètres cinétiques vont être estimés pour chacun des deux modèles, isotherme et isopéribolique.

III.2.2.1 Modèle dit isotherme

Les valeurs estimées des paramètres cinétiques à partir du modèle dit isotherme sont présentées dans le Tableau 49, ainsi que le résidu du critère de Gauss-Markov utilisé pour l'estimation et la valeur associée du test du χ^2 .

Tableau 49 – Modèle dit isotherme : estimation des paramètres cinétiques après les expériences initiales

Paramètres cinétiques et résidu (RSS)	Valeur estimée
k_1^0 (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)	1,86×10 ⁵
k_2^0 (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)	1,85×10 ¹¹
Ea_1 (kJ.mol ⁻¹)	31.2
Ea_2 (kJ.mol ⁻¹)	70.5
RSS ($\chi^2_{95\%}$)	15,8 (50,0)

L'énergie d'activation estimée est supérieure pour la seconde réaction, ce qui confirme bien que la formation du sous-produit P₂ sera favorisée à des températures de synthèse plus élevées.

Le résidu du critère de Gauss-Markov est, quant à lui, très inférieur à la valeur du χ^2 associée. Ceci met en évidence une bonne adéquation entre les données expérimentales associées aux 4 expériences initiales et le modèle, adéquation confirmée par la Figure 65.

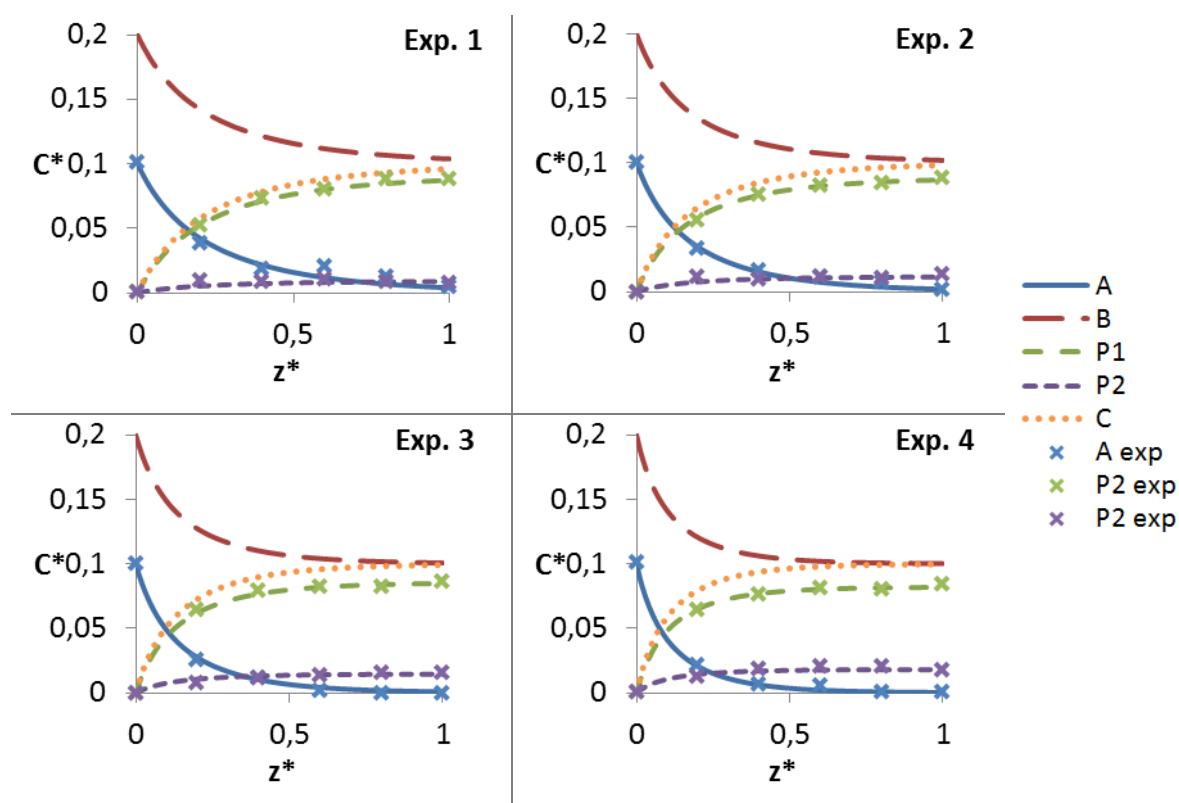


Figure 65 – Profils axiaux de concentration expérimentaux, et prédits par le modèle dit isotherme à partir des 4 expériences initiales

III.2.2.2 Modèle dit isopéribolique

L'estimation des paramètres cinétiques est aussi effectuée à partir du modèle dit isopéribolique. Les résultats sont présentés dans le Tableau 50 et sur la Figure 66.

Tableau 50 – Modèle dit isopéribolique : estimation des paramètres cinétiques après les expériences initiales

Paramètres cinétiques et résidu (RSS)	Valeur estimée
k_1^0 (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)	1,05×10 ⁵
k_2^0 (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)	5,08×10 ¹⁰
Ea_1 (kJ.mol ⁻¹)	30,0
Ea_2 (kJ.mol ⁻¹)	37,7
RSS ($\chi^2_{95\%}$)	15,1 (50,0)

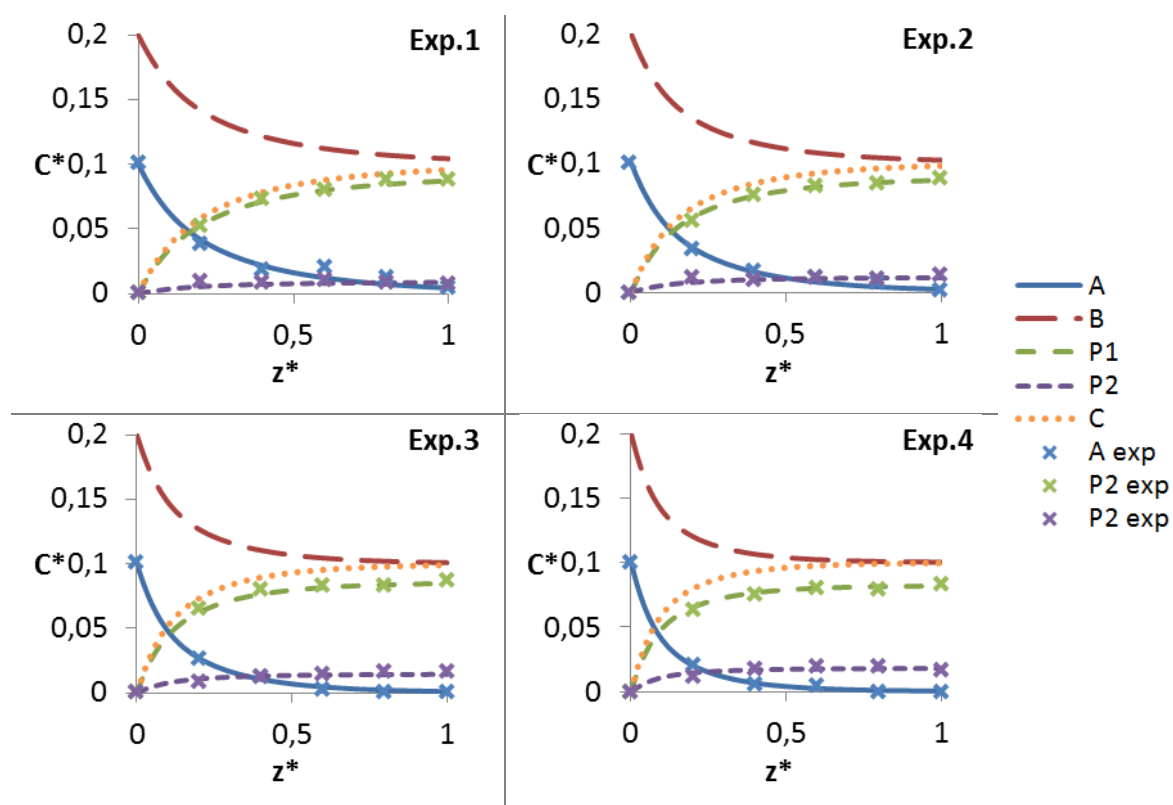


Figure 66 – Profils axiaux de concentration expérimentaux et prédits par le modèle dit isopéribolique à partir des 4 expériences initiales

Ici aussi, une bonne adéquation du modèle isopéribolique avec les données expérimentales est observée. On note cependant des différences significatives entre les deux modèles sur les ordres de grandeur des paramètres cinétiques relatifs à la deuxième réaction

A ce stade-là, il n'est donc pas possible de savoir après ces expériences initiales, si le système étudié a un comportement isotherme ou isopéribolique. Il est donc nécessaire de planifier une première expérience optimale.

III.2.3 Planification et réalisation de la première expérience optimale (expérience n°5)

Pour rechercher cette première expérience optimale, le critère de Hunter et Reiner (1965) a été utilisé, en raison de sa rapidité de mise en œuvre. Le domaine expérimental choisi est reporté dans le Tableau 51, ainsi que les résultats de l'optimisation.

Tableau 51 – Résultats de la planification expérimentale optimale pour la discrimination des deux modèles. Expérience n°5

	Domaine expérimental étudié	Optimum pour la discrimination des modèles
$[A]_0$ (mol.L ⁻¹)	0,05 – 0,5	0,5
$[B]_0$ (mol.L ⁻¹)	0,05 – 0,5	0,5
T_0 (K)	293 – 323	323
τ_{\max} (s)	20 – 600	538

Les conditions optimales proposées pour l'expérience n°5 correspondent, comme souvent, aux extrémités du domaine expérimental. En l'occurrence, il s'agit des plus fortes concentrations initiales en réactifs, de la plus forte température initiale (égale à la température externe), et d'un long temps de séjour dans le réacteur.

La Figure 67 présente le profil de température associée à cette expérience (auquel, en réalité, l'expérimentateur n'a pas accès car non mesurable expérimentalement). Il montre clairement que les conditions recherchées par la stratégie expérimentale sont celles induisant un pic conséquent de température (point chaud).

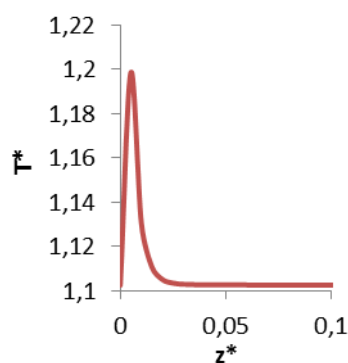


Figure 67 – Profil axial de température dans le réacteur associé à la première expérience planifiée

La Figure 68 présente les profils axiaux des différentes concentrations prédits par chaque modèle en utilisant les paramètres cinétiques estimés précédemment. Les données expérimentales correspondantes à cette expérience optimale y sont également reportées.

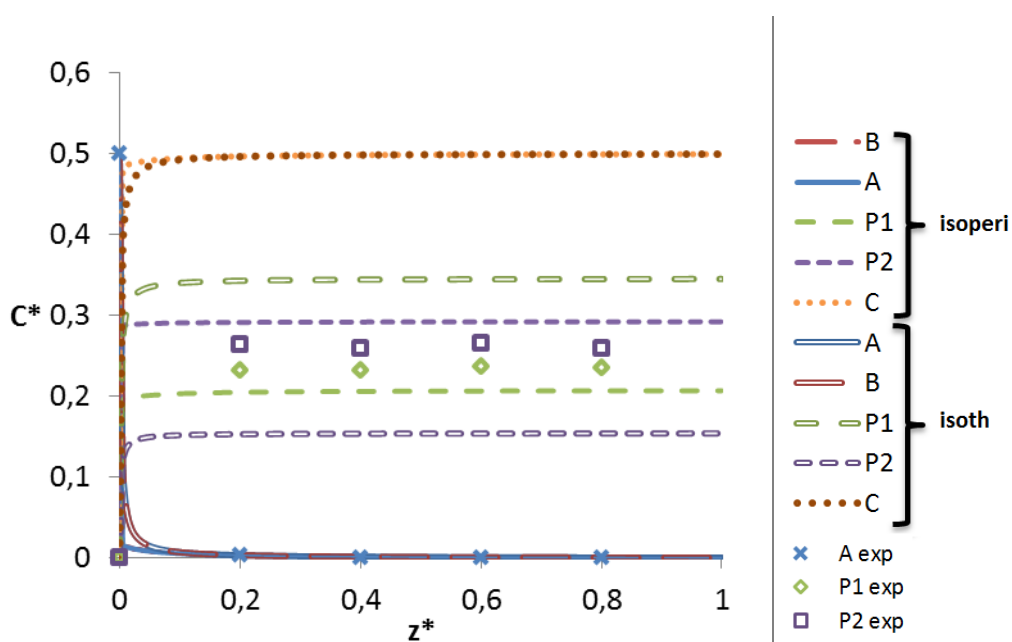


Figure 68 – Prédiction des profils axiaux de concentration par les modèles isotherme et isopéribolique et données expérimentales pour l'expérience optimale.

Les conditions expérimentales proposées (concentrations élevées et long temps de séjour) engendrent une consommation très rapide des réactifs. D'après ces résultats, il semble que ce sont les conditions en fin de réaction qui sont pertinentes pour la discrimination des modèles. On peut en effet observer que, selon le modèle, la proportion finale en P_1 (produit d'intérêt) et en P_2 n'est pas la même, conséquence directe d'une prise en compte ou non de l'élévation de température.

Cette expérience planifiée semble favoriser le modèle isopéribolique. Cependant, on ne peut pas conclure dans la mesure où une nouvelle estimation des paramètres cinétiques, avec les données de

cette expérience supplémentaire, peut potentiellement assurer une réévaluation des paramètres du modèle dit isotherme, et donc conduire à une adéquation toujours effective des deux modèles.

III.2.4 Seconde identification des paramètres cinétiques et évaluation de l'adéquation des modèles

Le Tableau 52 présente les nouvelles valeurs estimées des paramètres cinétiques à partir du modèle isotherme, ainsi que le résidu de Gauss-Markov associé et la valeur du test du χ^2 .

Tableau 52 – Estimation des paramètres cinétiques à partir du modèle dit isotherme et du modèle dit isopéribolique après l'expérience n°5

Paramètres cinétiques et résidu (RSS)	Modèle dit isotherme	Modèle dit isopéribolique
k_1^0 (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)	$2,89 \times 10^5$	$8,70 \times 10^4$
k_2^0 (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)	$1,22 \times 10^{18}$	$9,85 \times 10^9$
Ea_1 (kJ.mol ⁻¹)	32,4	29,5
Ea_2 (kJ.mol ⁻¹)	110,1	63,6
RSS ($\chi^2_{95\%}$)	37,0 (65,6)	23,44 (65,6)

Ces résultats montrent que le modèle dit isotherme reste valide puisque le résidu reste faible. La Figure 69, montrant l'adéquation graphique du modèle pour l'expérience n°5, confirme cette tendance. Il est cependant important de remarquer que les valeurs des paramètres cinétiques ont beaucoup changé suite à la prise en compte de cette expérience optimale (comparaison entre le Tableau 49 et le Tableau 52). Or une telle modification importante des paramètres cinétiques est un signe potentiel d'inadéquation.

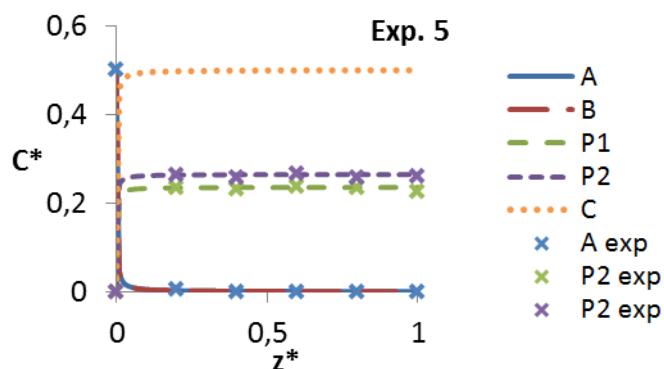


Figure 69 – Profils axiaux de concentration expérimentaux et prédits par le modèle dit isotherme pour l'expérience n°5

Pour le modèle dit isopéribolique, la nouvelle estimation des paramètres cinétiques est donnée dans le Tableau 52.

La valeur de ces paramètres reste proche de l'estimation initiale (celle résultante des 4 expériences initiales) et l'adéquation du modèle toujours très bonne.

La stratégie expérimentale n'est donc pas capable de discriminer les deux modèles après cette première expérience optimale, une seconde expérience planifiée est donc nécessaire.

III.2.5 Planification et réalisation de la seconde expérience optimale (expérience n°6)

Les conditions déterminées par la stratégie pour cette nouvelle expérience planifiée sont données dans le Tableau 53.

Tableau 53 – Résultats de la planification expérimentale optimale pour la discrimination des deux modèles. Expérience n°6

	Domaine expérimental étudié	Optimum pour la discrimination des modèles
$[A]_0$ (mol.L ⁻¹)	0,05 – 0,5	0,28
$[B]_0$ (mol.L ⁻¹)	0,05 – 0,5	0,28
T_0 (K)	293 – 323	323
τ_{max} (s)	20 – 600	599

Les conditions de températures et de temps de séjour correspondent toujours à des valeurs élevées mais la valeur optimale des concentrations initiales est plus faible à 0,28 mol.L⁻¹ (au lieu de 0,5 mol.L⁻¹). La prédiction des deux modèles est une nouvelle fois illustrée dans la Figure 70 où les données expérimentales (générées numériquement) associées à l'expérience n°6 sont également reportées.

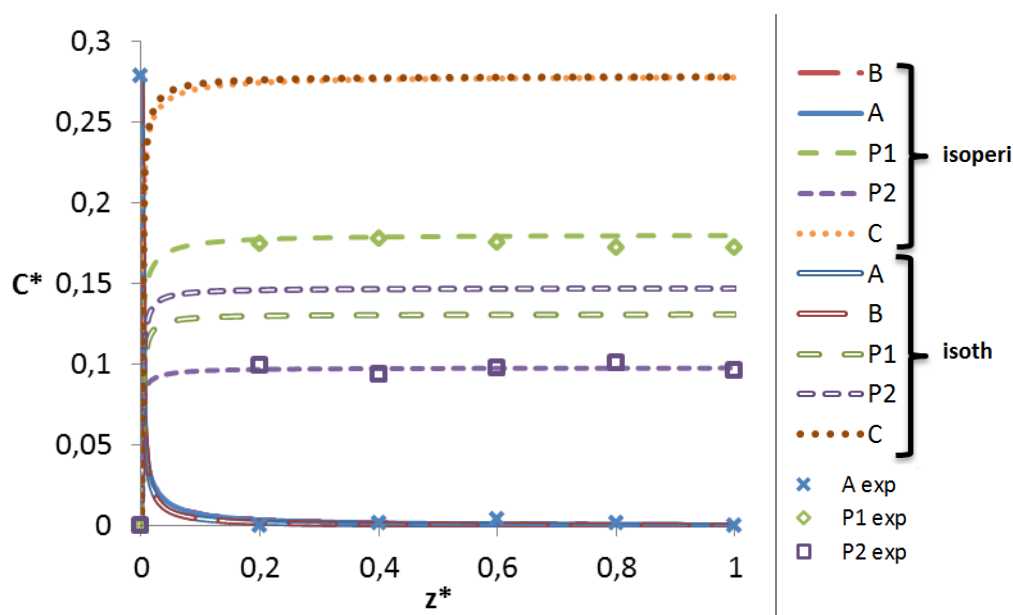


Figure 70 – Prédiction des profils axiaux de concentration à partir des modèles dit isotherme et isopéribolique et données expérimentales pour l'expérience n°6

Une nouvelle fois, l'état du système à la fin de la synthèse correspond aux conditions les plus optimales pour la discrimination de modèles. On observe à nouveau que le modèle dit isotherme éprouve des difficultés pour modéliser cet état.

Une nouvelle étape d'identification des paramètres et d'évaluation des modèles va permettre de vérifier si le modèle dit isotherme peut être éliminé ou non.

III.2.6 Troisième identification des paramètres cinétiques et évaluation de l'adéquation des modèles

Les valeurs identifiées des paramètres cinétiques après l'expérience n°6, et la valeur des résidus de Gauss-Markov et du test du χ^2 sont données dans le Tableau 54.

Tableau 54 – Estimation des paramètres cinétiques à partir des modèles dits isotherme et isopéribolique après l'expérience n°6

Paramètres cinétiques et résidu (RSS)	Modèle dit isotherme	Modèle dit isopéribolique
k_1^0 (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)	$2,29 \times 10^5$	$6,27 \times 10^4$
k_2^0 (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)	$5,91 \times 10^{16}$	$5,76 \times 10^9$
Ea_1 (kJ.mol ⁻¹)	31,8	28,7
Ea_2 (kJ.mol ⁻¹)	102,5	62,1
RSS ($\chi^2_{95\%}$)	959 (81,5)	31,92 (81,5)

Cette fois-ci, le résidu du critère de Gauss-Markov a considérablement augmenté pour atteindre plus de 11 fois la valeur limite du χ^2 . L'expérience n°6 semble donc avoir démontré l'inadéquation du modèle dit isotherme. La comparaison du modèle avec les données expérimentales de l'expérience n°6 (Figure 71) le confirme.

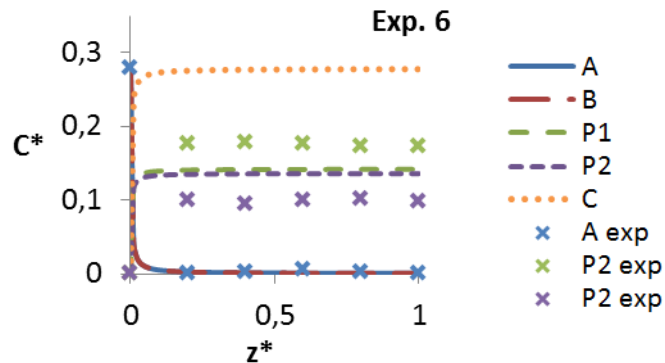


Figure 71 – Profils axiaux de concentration expérimentaux et prédits par le modèle dit isotherme, pour l'expérience n°6

Les résultats de l'identification des paramètres cinétiques à partir du modèle dit isopéribolique sont reportés dans le Tableau 54. L'adéquation avec les données expérimentales est très bonne, comme en témoigne la valeur du résidu de Gauss-Markov ou la Figure 14.

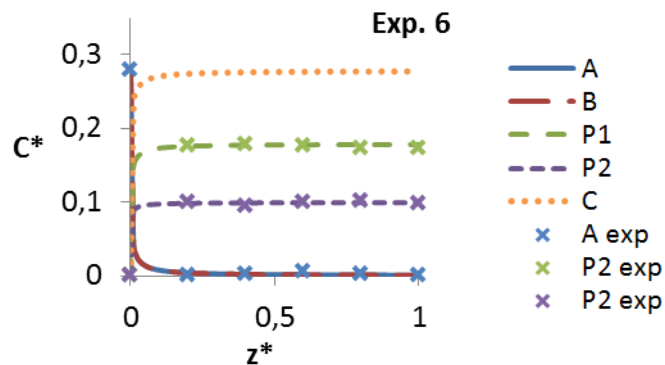


Figure 72 – Profils axiaux de concentration expérimentaux et prédits par le modèle dit isopéribolique, pour l'expérience n°6

Ainsi, la stratégie expérimentale a permis, en deux itérations (soit deux expériences planifiées et réalisées) de mettre en évidence que le comportement du système n'est pas isotherme, mais isopéribolique. Les valeurs des paramètres cinétiques estimées avec le modèle dit isopéribolique sont bien les bonnes valeurs (Tableau 46), tandis que celles estimées avec le modèle dit isotherme sont biaisées par la non-considération de l'élévation de la température dans le réacteur.

La stratégie de discrimination de modèle a donc abouti. Une ou deux expériences restent cependant à réaliser afin d'améliorer l'estimation des paramètres cinétiques à partir du modèle isopéribolique.

III.2.7 Stratégie D-optimale pour l'expérience n°7

Une expérience optimale, au sens de la D-optimalité est réalisée pour affiner l'estimation des paramètres cinétiques à partir du modèle dit isopéribolique. Les conditions expérimentales correspondantes sont données dans le Tableau 55.

Tableau 55 – Résultats de la planification expérimentale D-optimale. Expérience n°7

	Domaine expérimental étudié	Optimum pour la discrimination des modèles
$[A]_0$ (mol.L ⁻¹)	0,05 – 0,5	0,5
$[B]_0$ (mol.L ⁻¹)	0,05 – 0,5	0,5
T_0 (K)	293 – 323	311
τ_{max} (s)	20 – 600	397

Contrairement à ce qui est souvent observé, les conditions optimales pour la discrimination de modèles et pour l'estimation des paramètres cinétiques semblent ici assez proches. La température est cependant plus basse, à 311 K. L'estimation des énergies d'activation est en effet d'autant plus précise que les températures des expériences sont variées.

La Figure 73 présente les profils axiaux de concentration et de température prédits par le modèle et obtenus par l'expérience.

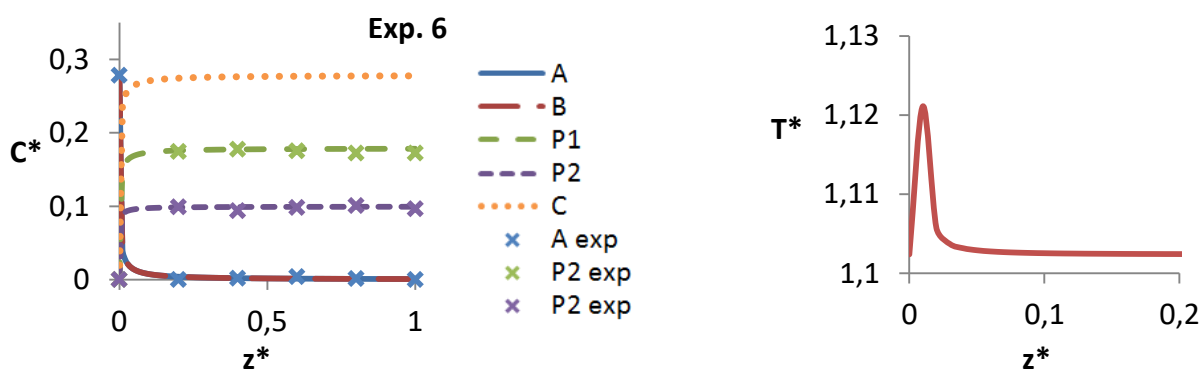


Figure 73 – Profils axiaux de concentration et de température prédits par le modèle dit isopéribolique, et obtenus pour l'expérience n°7.

On observe que, dans le cas de cette expérience D-optimale, c'est pour ces conditions en fin de synthèse que le modèle est le plus sensible à ses paramètres. Cela se comprend intuitivement pour un système de réactions parallèles, puisque le rapport des composés P₁ et P₂ en fin de synthèse est directement influencé par la valeur des paramètres cinétiques estimés.

Une interprétation plus rigoureuse pourrait être faite en analysant les équations de sensibilité du modèle, cependant l'analyse de la planification expérimentale pour l'estimation des paramètres sort

du cadre de nos travaux. Pour plus d'informations sur l'analyse des résultats d'un design D-optimal, on pourra se référer aux travaux de Kalogerakis and Luus (1984) et de Issanchou et al. (2003).

Le Tableau 56 compare les valeurs estimées des paramètres, ainsi que le niveau de confiance sur ces paramètres, après l'expérience n°6 et après l'expérience n°7 D-optimale.

Tableau 56 – Comparaison des intervalles de confiance sur les valeurs estimées des paramètres, pour les expériences n°6 et n°7

Paramètres	Estimation après l'exp. 6	Confiance après l'exp. 6	Estimation après l'exp. 7	Confiance après l'exp. 7
$\ln(k_1^0)$	11,05	$\pm 3,75$	9,63	$\pm 0,17$
$\ln(k_2^0)$	22,47	$\pm 2,74$	21,55	$\pm 0,34$
$\ln(Ar_1)$	-11,78	$\pm 3,84$	-10,33	$\pm 0,18$
$\ln(Ar_2)$	-25,48	$\pm 2,81$	-24,56	$\pm 0,42$

L'intervalle de confiance sur les paramètres est ici calculé à partir du Hessien du critère d'estimation des paramètres. Les intervalles de confiance sont données pour les paramètres estimés par la méthode numérique, qui sont, on le rappelle, les $\ln(k^0)$ et les $\ln(Ar)$ puisqu'un formalisme adimensionnel a été utilisé. Les valeurs des paramètres classiques associés sont données dans le Tableau 57.

Ces résultats montrent clairement la diminution importante des intervalles de confiance avec l'expérience D-optimale. La précision est largement acceptable après cette expérience.

Tableau 57 – Valeurs estimées des paramètres cinétiques classiques, après l'expérience n°7. Comparaison avec les valeurs « vraies », utilisées pour la génération des données expérimentales

Paramètres cinétiques et résidu (RSS)	Valeur estimée	Valeur « vraie »
k_1^0 (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)	$1,52 \times 10^4$	$1,5 \times 10^4$
k_2^0 (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)	$2,28 \times 10^9$	$2,5 \times 10^9$
Ea_1 (kJ.mol ⁻¹)	25,2	25
Ea_2 (kJ.mol ⁻¹)	59,8	60
RSS ($\chi^2_{95\%}$)	32,47 (97,5)	

Le Tableau 57 met en évidence le fait que les valeurs estimées des paramètres restent stables, et sont très proches des valeurs « vraies », utilisées pour la génération des données expérimentales (Tableau 46).

III.2.8 Conclusion

Le développement de la stratégie expérimentale a permis de trouver très efficacement les quelques expériences nécessaires à la discrimination du comportement thermique du réacteur, puis à l'estimation précise des paramètres cinétiques des réactions chimiques mises en jeu.

Cependant, la procédure n'a été effectuée qu'une seule fois, il semble donc nécessaire de vérifier la robustesse de la stratégie. Les expériences initiales entre autres peuvent avoir une certaine influence sur les résultats de la procédure. Il est donc proposé de mettre à nouveau en place la stratégie sur le même cas d'étude, mais pour les expériences initiales différentes.

III.3 Influence des expériences initiales sur la stratégie expérimentale

Deux nouvelles séries d'expériences initiales vont être ici testées : des températures d'entrée plus élevées sont proposées dans un premier temps, puis des concentrations initiales différentes. L'objectif est d'abord de vérifier que, dans tous les cas de figures, les modèles ne sont pas discriminables dès les expériences initiales, et ensuite, si tel n'est pas le cas, de montrer l'impact de ces expériences initiales sur le nombre et le choix des expériences optimales.

III.3.1 Modification des températures en entrée

Les quatre expériences initiales, pour l'exemple détaillé dans la section précédente, ont été effectuées avec des températures d'entrée allant de 20°C à 35 °C par incrément de 5°C dans la fourchette basse du domaine expérimental (20-50°C, Cf. Tableau 48). Cela permettait d'assurer un comportement suffisamment peu isotherme du réacteur pour que les deux modèles étudiés ne soient pas discriminables.

Pour ce second exemple, il a donc semblé judicieux de répartir les températures choisies de façon homogène sur l'ensemble de la gamme admise afin de vérifier s'il est quand même nécessaire de mettre en place la stratégie de discrimination de modèles.

Le Tableau 58 présente les conditions expérimentales associées aux nouvelles expériences initiales, tandis que le Tableau 59 présente les résultats de l'estimation des paramètres cinétiques à partir de chaque modèle et la valeur des résidus d'estimation.

Tableau 58 – Nouvelles conditions expérimentales pour les expériences initiales

	$[A]_0$ (mol.L ⁻¹)	$[B]_0$ (mol.L ⁻¹)	T_0 (K)	τ_{max} (s)
Exp. 1	0,1	0,2	293 (20°C)	45
Exp. 2	0,1	0,2	303 (30°C)	45
Exp. 3	0,1	0,2	313 (40°C)	45
Exp. 4	0,1	0,2	323 (50°C)	45

Tableau 59 – Estimation des paramètres cinétiques après les expériences initiales dans les nouvelles conditions de température initiale

	Modèle dit isotherme	Modèle dit isopéribolique
k_1^0 (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)	7,54×10 ³	5,36×10 ³
k_2^0 (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)	3,99×10 ⁹	1,50×10 ⁹
Ea_1 (kJ.mol ⁻¹)	23,2	22,5
Ea_2 (kJ.mol ⁻¹)	60,8	58,8
RSS ($\chi^2_{95\%}$)	18,6 (50,0)	18,18 (50,0)

Dans ces nouvelles conditions, il s'avère que les deux modèles restent quand même non discriminables après les quatre expériences initiales, nécessitant donc la mise en place de la planification d'une nouvelle expérience.

Le Tableau 60 présente les résultats de la recherche de l'expérience optimale.

Tableau 60 – Résultats de la planification expérimentale optimale pour la discrimination des deux modèles dans les nouvelles conditions de température initiale

	Domaine expérimental étudié	Optimum pour la discrimination des modèles
$[A]_0$ (mol.L ⁻¹)	0,05 – 0,5	0,5
$[B]_0$ (mol.L ⁻¹)	0,05 – 0,5	0,5
T_0 (K)	293 – 323	323
τ_{max} (s)	20 – 600	289

Sans surprise, l'expérience optimale proposée est très proche de celle proposée avec la première série d'expériences initiales (Cf. Tableau 51). En conséquence, c'est sur la nouvelle estimation des paramètres cinétiques, présentée dans le Tableau 61, que la différence va apparaître.

Tableau 61 – Estimation des paramètres cinétiques après l'expérience n°5 dans les nouvelles conditions de température initiale

	Modèle dit isotherme	Modèle dit isopéribolique
k_1^0 (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)	5,60×10 ³	6,92×10 ³
k_2^0 (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)	4,13×10 ¹⁸	1,67×10 ⁹
Ea_1 (kJ.mol ⁻¹)	22,5	23,1
Ea_2 (kJ.mol ⁻¹)	114	59,0
RSS ($\chi^2_{95\%}$)	343,0 (65,6)	18,18 (65,6)

Le tableau précédent indique un changement drastique de la valeur des paramètres cinétiques associés à la deuxième réaction, et surtout une valeur très élevée du résidu de l'estimation des paramètres cinétiques. Ceci justifie clairement l'élimination du modèle dit isotherme.

Par rapport la première application de la stratégie expérimentale, le nouveau jeu d'expériences initiales a donc toujours nécessité de mettre en place la stratégie expérimentale, mais une seule expérience planifiée a suffi pour discriminer le mauvais modèle.

Si l'on s'intéresse aux paramètres cinétiques estimés à partir du modèle isopéribolique, pour la première et la seconde application, on peut observer une certaine variabilité des estimations, cependant les valeurs des énergies d'activation restent très proches. La variabilité des données expérimentales est évidemment la source de cette différence, comme on pourra le constater dans la section III.3.3.

III.3.2 Modification des concentrations en entrée de réacteur

Les deux premières applications de la stratégie ont mis en évidence que les concentrations maximales font parties des conditions expérimentales optimales de discrimination. Ce troisième essai propose donc d'effectuer les expériences initiales dans ces conditions (Tableau 61), pour en observer l'impact sur la stratégie. Des concentrations de 0,5 mol.L⁻¹ en réactifs A et B sont donc choisies à la place de 0.1 et 0.2 mol.L⁻¹ (Cf. Tableau 57).

Tableau 62 – Nouvelles de concentrations initiales pour les expériences initiales

	$[A]_0$ (mol.L ⁻¹)	$[B]_0$ (mol.L ⁻¹)	T_0 (K)	τ_{max} (s)
Exp. 1	<u>0,5</u>	<u>0,5</u>	293 (20°C)	45
Exp. 2	<u>0,5</u>	<u>0,5</u>	303 (30°C)	45
Exp. 3	<u>0,5</u>	<u>0,5</u>	313 (40°C)	45
Exp. 4	<u>0,5</u>	<u>0,5</u>	323 (50°C)	45
<i>Le</i>				

Tableau 63 présente les résultats de l'estimation des paramètres.

Tableau 63 – Estimation des paramètres cinétiques après les expériences initiales du tableau 20

	Modèle dit isotherme	Modèle dit isopéribolique
k_1^0 (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)	$2,84 \times 10^4$	$1,79 \times 10^4$
k_2^0 (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)	$1,68 \times 10^{11}$	$3,12 \times 10^9$
Ea_1 (kJ.mol ⁻¹)	25,6	25,5
Ea_2 (kJ.mol ⁻¹)	67,1	60,6
RSS ($\chi^2_{95\%}$)	104 (50,0)	32,4 (50,0)

Contrairement aux deux séries précédentes d'expériences initiales, l'évaluation de l'adéquation des modèles indique une certaine différence entre les deux modèles dès ces expériences initiales. La validité du modèle dit isotherme est déjà contestable au vu de la valeur de son résidu (deux fois supérieur à la valeur test du χ^2 qu'on lui associe). Cependant, un écart double ne reste pas suffisant, tel que cela est montré si l'on compare graphiquement la prédiction du modèle avec les données (Figure 74).

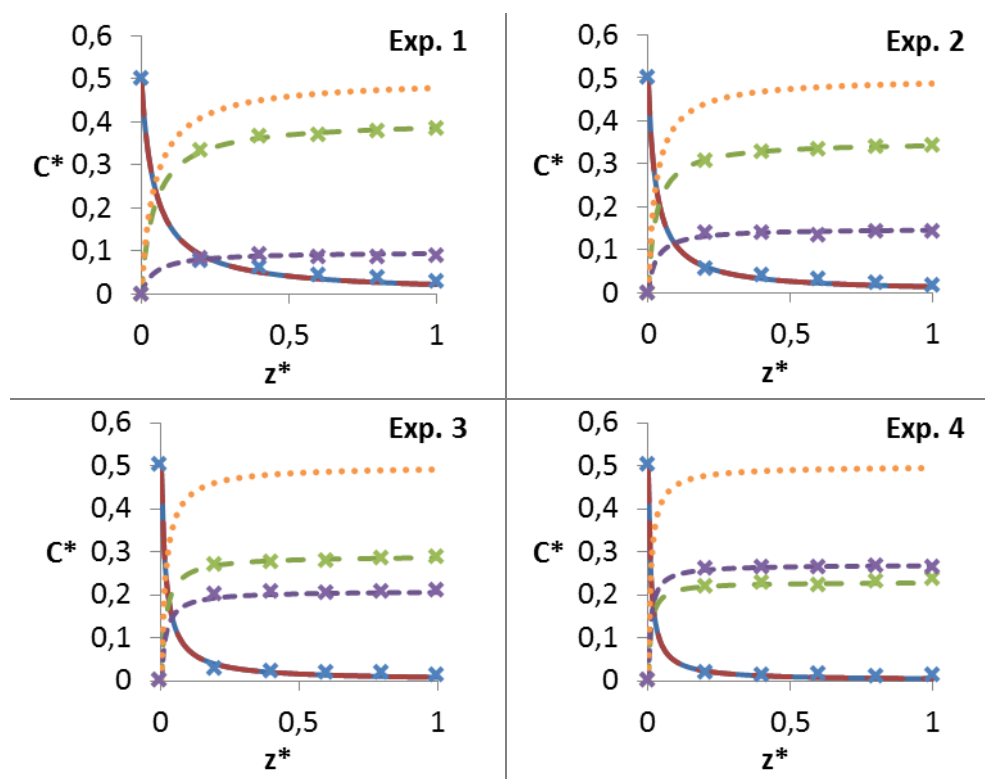


Figure 74 – Profils axiaux de concentration expérimentaux et prédits par le modèle dit isotherme pour le jeu d'expériences initiales mettant en œuvre des concentrations initiales en réactifs plus élevées

Il est en effet difficile de parler d'inadéquation en observant ces résultats. La recherche d'une expérience optimale est donc ici aussi nécessaire, bien qu'au vu des valeurs des résidus, on soit très proche de l'éventuelle élimination du modèle dit isotherme.

L'expérience planifiée est présentée dans le Tableau 64.

Tableau 64 Résultats de la planification expérimentale optimale pour la discrimination des deux modèles dans les nouvelles conditions de concentrations initiales en réactifs

	Domaine expérimental étudié	Optimum pour la discrimination des modèles
$[A]_0$ (mol.L ⁻¹)	0,05 – 0,5	0,29
$[B]_0$ (mol.L ⁻¹)	0,05 – 0,5	0,29
T_0 (K)	293 – 323	323
(s)	20 – 600	557

Les conditions expérimentales optimales proposées sont différentes par rapport aux deux premières applications du cas d'étude. Cela n'est pas étonnant car la première expérience planifiée pour ces deux autres cas est très proche de l'expérience n°4 proposée ici : $[A]_0$ et $[B]_0$ à 0,5 mol/L, T_0 à 323 K,

temps de séjour maximale plus faible (45 s), mais suffisamment élevé pour que la synthèse soit aussi terminée aux points de prélèvement.

Il est aussi intéressant de remarquer que les conditions proposées ici sont très proches de la seconde expérience planifiée (expérience n°6) lors la première application du cas d'étude (Tableau 53). Cela indique que le premier lieu optimal pour la discrimination est celui des concentrations et des températures maximales, puis, le cas échéant, des températures (et temps de séjour) toujours au maximum et des concentrations initiales réduites.

Ce résultat confirme ainsi que la stratégie est capable de s'adapter en fonction des informations données par les expériences initiales.

Les résultats de l'étape d'estimation des paramètres sont présentés dans le Tableau 65. On y observe clairement l'inadéquation du modèle dit isotherme, résultante de la valeur très élevée de son résidu d'estimation.

Tableau 65 – Estimation des paramètres cinétiques après l'expérience n°5 pour la série d'expériences initiales associées à des concentrations initiales en réactifs élevées

	Modèle dit isotherme	Modèle dit isopéribolique
k_1^0 (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)	$2,40 \times 10^4$	$1,82 \times 10^4$
k_2^0 (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)	$1,48 \times 10^{10}$	$3,16 \times 10^9$
Ea_1 (kJ.mol ⁻¹)	25,2	25,5
Ea_2 (kJ.mol ⁻¹)	60,9	60,6
RSS ($\chi^2_{95\%}$)	1283 (65,6)	41,40 (65,6)

La Figure 75 confirme l'inadéquation du modèle dit isotherme, ce dernier prédisant très mal les résultats des expériences n°4 et n°5

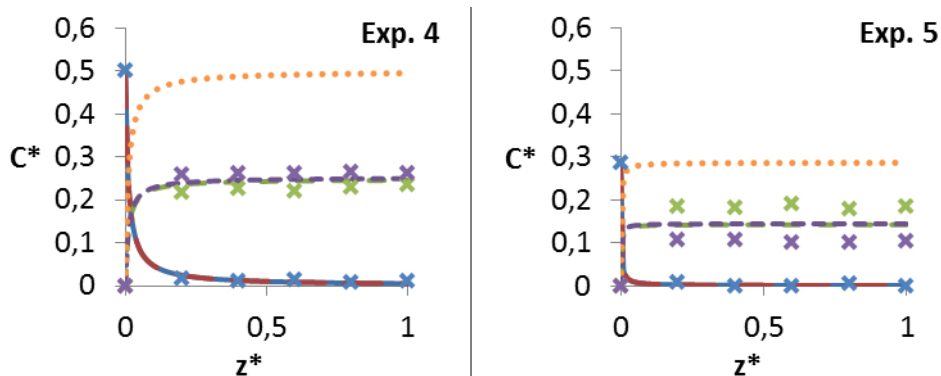


Figure 75 – Profils axiaux de concentration expérimentaux et prédits par le modèle dit isotherme, pour les expériences n°4 et n°5, dans le cas de la série d'expériences initiales mettant en jeu des concentrations initiales en réactifs élevées

Par rapport aux deux autres applications de la stratégie expérimentale, le nouveau jeu d'expériences initiales a donc toujours nécessité de mettre en place la stratégie expérimentale, et une seule expérience planifiée a suffi pour discriminer le mauvais modèle, comme pour la seconde application.

Si l'on s'intéresse aux paramètres cinétiques estimés à partir du modèle isopéribolique, pour les trois applications, on peut une nouvelle fois observer une certaine variabilité des estimations, les résultats sont cependant très proches pour la première et la troisième application. La variabilité des estimations est due à la variabilité des données expérimentales, comme cela va être illustré dans la section suivante.

III.3.3 Influence de la variabilité des mesures expérimentales sur l'identification des paramètres cinétiques

Cette section a pour objectif de montrer comment la variabilité des résultats de l'estimation de paramètres cinétiques peut être influencée par les erreurs expérimentales.

Pour cela, les quatre expériences initiales vont être répétées dix fois ; pour chaque répétition, les paramètres cinétiques vont être estimés à l'aide du modèle isopéribolique et du modèle isotherme. Nous rappelons que l'écart-type sur les erreurs expérimentales est constant et égale à $0,003 \text{ mol.L}^{-1}$.

Le Tableau 66 présente les résultats pour le modèle « isotherme », et le Tableau 67 pour le modèle isopéribolique. La valeur moyenne des paramètres estimés et l'écart-type sur ces valeurs sont données. La valeur moyenne du résidu est ainsi indiquée.

Tableau 66 – Valeur moyenne et écart-type des paramètres cinétiques pour le modèle dit « isotherme », estimés après les expériences initiales, répétées 11 fois

	Valeur estimée moyenne	écart-type sur la valeur estimée
$\ln(k_1^0)$	9,75	1,89
$\ln(k_2^0)$	21,18	2,88
$\ln(Ar_1)$	-10,34	1,92
$\ln(Ar_2)$	-23,98	2,91
RSS	27,93	3,61

Le Tableau 67 indique de plus la valeur « vraie » des paramètres cinétiques, comparable aux valeurs estimées grâce au modèle isopéribolique.

Tableau 67 – Valeur moyenne et écart-type des paramètres cinétiques pour le modèle non isotherme, estimés après les expériences initiales, répétées 11 fois

	Valeur vraie	Valeur estimée moyenne	écart-type sur la valeur estimée
$\ln(k_1^0)$	9,62	9,89	1,22
$\ln(k_2^0)$	21,64	23,34	2,27
$\ln(Ar_1)$	-10,26	-10,54	1,26
$\ln(Ar_2)$	-24,63	-26,40	2,33
RSS	–	27,47	6,18

Une certaine variabilité est clairement montrée, et explique notamment la différence des résultats d'estimation entre les trois différentes applications de la stratégie expérimentale. Il aurait pu être intéressant de regarder l'impact de la précision des expériences sur l'estimation des paramètres, en testant plusieurs valeurs d'écart-type sur les variables expérimentales. Le lecteur pourra se référer à Issanchou (2002) qui s'est intéressé à cet impact.

Conclusion

La partie I a permis la mise en place de modèles de réacteurs, plutôt adaptés aux systèmes micro- et millifluidiques, pour lesquels l'intégration du bilan thermique est nécessaire. Un formalisme adimensionnel a par ailleurs été proposé pour, entre autre, réduire le nombre de variables du système.

La partie II a justement mis en lumière comment l'utilisation de ces nombres sans dimensions pouvait aider à la caractérisation des modes de fonctionnement thermique, en complémentarité de la stratégie expérimentale.

Pour finir, la partie III a clairement montré l'intérêt de la stratégie expérimentale de discrimination de modèles pour l'étude du comportement thermique. Dans les cas où la mesure de température au sein du milieu réactionnel est complexe à mettre en œuvre, comme en microsystèmes, on a pu voir que la réalisation de quelques expériences, un à deux dans notre cas d'étude, suffit pour valider le mode de fonctionnement du réacteur, et cela simplement par la mesure des concentrations.

Ainsi, ce dernier chapitre a montré l'intérêt de développer une stratégie expérimentale pour des aspects autres que chimiques (stœchiométrie, lois de vitesse) et plutôt liés à la physique et à la technologie des réacteurs, mais dont la discrimination est tout aussi importante. Cela souligne que la chimie et la technologie des réacteurs sont rarement dissociables, en particulier pour leur modélisation.

Conclusion générale et perspectives

Ces travaux de thèse avaient pour objectifs principaux de :

- développer une méthodologie de discrimination et d'identification de modèles stœchio-cinétiques, basée notamment sur la planification optimale d'expériences,
- mettre en avant les intérêts du développement d'une telle méthodologie, particulièrement dans le domaine de la chimie pharmaceutique,
- appliquer cette méthodologie à des cas d'étude pertinents, numériques et expérimentaux.

Pour répondre à ces objectifs, une stratégie « globale » de discrimination et d'identification de modèles stœchio-cinétiques a été construite à l'aide notamment du logiciel « R » (et du langage de programmation S). La pertinence de la stratégie développée a été démontrée sur des cas d'étude représentatifs de problématiques de chimie fine et pharmaceutique.

Dans cette optique, il a d'abord été nécessaire de présenter les fondamentaux de la modélisation et des différentes étapes de la construction d'un modèle. Une attention particulière a ensuite été portée à l'élément central de ces travaux : la planification expérimentale. Cette dernière est en effet l'outil essentiel pour mettre en place, avec un effort expérimental réduit, les nouvelles expériences nécessaires, soit à la discrimination de modèles, soit à l'estimation des paramètres d'un modèle avec suffisamment de précision, soit aux deux simultanément. Par la suite, une analyse de l'état de l'art a mis en avant les atouts et les manques des stratégies expérimentales jusque-là mises en œuvre et des cas d'études proposés pour la discrimination de modèles. Ainsi, ont été relevés (i) le faible nombre de cas d'étude expérimentaux ; (ii) le nombre limité de travaux en chimie fine ; (iii) et dans ce dernier domaine, une discrimination de modèles basée sur des aspects très restreints (l'ordre de réaction par rapport à un réactif principalement).

Suite à cette synthèse bibliographique, notre propre stratégie expérimentale optimale pour la discrimination de modèle a pu être construite, sur la base des outils et méthodes répertoriés qui ont été identifiés comme les plus pertinents. La structure de cette stratégie a été décrite dans le chapitre 2.

Les chapitres 3, 4 et 5 ont ensuite proposé plusieurs cas d'étude reposant sur la stratégie mise en place, avec l'objectif, pour chacun, de répondre à diverses problématiques :

- traiter de cas pertinents pour la chimie pharmaceutique (chapitre 3, 4 et 5),
- proposer un cas expérimental réel (chapitre 4),

- traiter des cas de discriminations de modèles sur les aspects de stœchiométrie et d'ordres de réaction (chapitre 3 et 4), mais aussi sur des aspects de mise en œuvre relatif au comportement thermique du réacteur en particulier (chapitre 5).

Le chapitre 3 a tout d'abord présenté un cas d'étude numérique consistant en un système réactionnel impliquant la formation d'une impureté non mesurée « expérimentalement », cas simple mais classiquement rencontré en chimie pharmaceutique. Plusieurs modèles ont été initialement postulés pour expliquer comment cette impureté était produite ; ces schémas réactionnels étaient donc à discriminer. La stratégie nous a amené, d'une part, à vérifier que les modèles étaient bien identifiables malgré l'impossibilité de mesure de l'impureté, et d'autre part, à proposer les expériences les plus pertinentes pour sélectionner le meilleur modèle, et donc le meilleur schéma réactionnel. La rationalisation des expériences avec la stratégie a été clairement montrée grâce à la comparaison avec une organisation des expériences suivant un plan factoriel.

La stratégie expérimentale optimale développée a été ensuite validée sur un cas expérimental dans le chapitre 4. Elle a permis d'apporter un certain nombre de conclusion à propos de la réaction étudiée (l'acylation du ferrocène), et surtout de valider un modèle cinétique représentant correctement la synthèse dans le domaine opératoire étudié, en un nombre réduit d'expériences. Les difficultés du travail expérimental, en particulier sur une synthèse peu caractérisée, ont été mises en avant dans cette partie. Ce cas d'étude a démontré que la stratégie mise en œuvre ne peut être un simple outil « plug-and-play », ou une notice rigoureuse à suivre. Une réelle expertise et un savoir-faire restent essentiels, que ce soit en chimie, en travail expérimental, en cinétique, ou encore en modélisation.

Le dernier chapitre s'est intéressé à la mise en œuvre de réactions exothermiques, et en particulier à l'impact du comportement thermique du réacteur sur la détermination des paramètres cinétiques. Ce n'étaient donc pas sur des aspects réactionnels (schéma, lois de vitesse) mais sur la technologie de mise en œuvre, que des modèles ont été discriminés, à travers la proposition de plusieurs écritures du bilan enthalpique. Cet aspect est tout aussi important que les caractéristiques chimiques, puisque une mauvaise modélisation du réacteur entraîne inévitablement une estimation faussée des paramètres cinétiques. Un formalisme basé sur des nombres sans dimension a été proposé pour réduire le nombre de variables du système, et tenter de proposer une aide à la caractérisation des modes de fonctionnement thermique, en complémentarité de la stratégie expérimentale. A partir d'un cas d'étude numérique, l'intérêt de la stratégie expérimentale de discrimination de modèles pour l'étude du comportement thermique a été démontré. Ainsi, dans les cas où la mesure de température au sein du milieu réactionnel est complexe à mettre en œuvre,

comme dans les technologies microstructurées, la réalisation d'un nombre réduit d'expériences suffit pour valider le mode de fonctionnement du réacteur, et cela simplement par la mesure des concentrations.

Les différents chapitres ont bien illustré l'intérêt de la stratégie expérimentale optimale, notamment son apport dans la rationalisation, à la fois, des choix expérimentaux, et des choix de modélisation. Même avec un nombre d'informations initiales limité, la méthodologie permet de conduire, par étapes, à la construction du modèle le plus pertinent pour un système donné. Par ailleurs, il a été souvent montré que les conditions de synthèse proposées par la stratégie expérimentale étaient généralement aux bornes du domaine expérimental d'étude, dans des conditions souvent singulières par rapport à des conditions « normales » de synthèse. Il ne s'agit donc pas d'expériences évidentes à déterminer intuitivement, montrant ainsi tout l'intérêt d'accompagner l'expertise des opérateurs ou des chefs de projets par des outils de planification expérimentale.

Le développement de stratégies expérimentales optimales, ainsi que leur association aux outils de la micro/millifluidique, apporte une réponse originale et prometteuse aux problématiques de chimie pharmaceutique pour la mise en œuvre de réactions. En effet, un travail expérimental rationalisé et optimal, une consommation réduite de composés chimiques, une prise en compte des contraintes expérimentales (composés ou température non mesurés), la vérification du comportement du réacteur (thermique), sont autant d'atouts permettant l'obtention rapide de modèles stœchio-cinétiques fiables, et donc limitant considérablement les problèmes d'extrapolation et les risques associés.

D'autres cas d'études expérimentaux réels mériteraient à l'avenir d'être étudiés pour consolider l'efficacité de la stratégie expérimentale. Car si les études numériques permettent d'analyser avec précision l'impact des méthodes de planification, la confrontation aux cas d'étude réels reste primordiale mais peu mise en œuvre pour la discrimination de modèles. Il serait en particulier intéressant d'étudier des synthèses dont le modèle stœchio-cinétique a été déterminé sans travail expérimental optimal.

De plus, concernant le comportement des réacteurs, ce travail ne s'est intéressé qu'aux problématiques thermiques. Or les réacteurs, en particulier les micro/milliréacteurs continus, sont aussi soumis à des problématiques de transfert de matière entre phases et de mélange. Détecter ces limitations par le travail expérimental, est également adapté aux méthodes de stratégie expérimentale, et tout aussi important que la détection des points chauds. Un outil prenant en

compte à la fois les aspects chimiques, thermiques et de mélange constituerait incontestablement un outil très complet pour la détermination fiable des modèles stœchio-cinétiques.

Pour finir, les outils numériques mis en place pourraient bénéficier de la mise en place d'une interface conviviale complète. Toutefois, même si un logiciel en faciliterait grandement la mise en œuvre, il est tout de même nécessaire de garder à l'esprit qu'une expertise et un savoir-faire dans les domaines scientifiques concernés restent essentiels.

Bibliographie

- Alberton, A.L., Schwaab, M., Chalbaud Biscaia, E., Carlos Pinto, J., 2010. Sequential experimental design based on multiobjective optimization procedures. *Chem. Eng. Sci.* 65, 5482–5494. doi:10.1016/j.ces.2010.07.010
- Alberton, A.L., Schwaab, M., Lobão, M.W.N., Pinto, J.C., 2011. Experimental design for the joint model discrimination and precise parameter estimation through information measures. *Chem. Eng. Sci.* 66, 1940–1952. doi:10.1016/j.ces.2011.01.036
- Ardia, D., Boudt, K., Carl, P., Mullen, K.M., Peterson, B.G., 2011. Differential Evolution with DEoptim. *R J.* 3, 27–34.
- Arrhenius, S., 1889. On the reaction velocity of the inversion of cane sugar by acids. *J. Phys. Chem.* 4, 226.
- Asprey, S.P., Macchietto, S., 2000. Statistical tools for optimal dynamic model building. *Comput. Chem. Eng.* 24, 1261–1267. doi:10.1016/S0098-1354(00)00328-8
- Atkinson, A.C., 2008. DT-optimum designs for model discrimination and parameter estimation. *J. Stat. Plan. Inference* 138, 56–64. doi:10.1016/j.jspi.2007.05.024
- Atkinson, A.C., 1978. Posterior Probabilities for Choosing a Regression Model. *Biometrika* 65, 39–48. doi:10.2307/2335274
- Atkinson, A.C., Bogacka, B., Bogacki, M.B., 1998. D- and T-optimum designs for the kinetics of a reversible chemical reaction. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 43, 185–206. doi:10.1016/S0169-7439(98)00046-X
- Atkinson, A.C., Fedorov, V. V., 1975a. The Design of Experiments for Discriminating Between two Rival Models. *Biometrika* 62, 57. doi:10.2307/2334487
- Atkinson, A.C., Fedorov, V. V., 1975b. Optimal Design: Experiments for Discriminating between Several Models. *Biometrika* 62, 289. doi:10.2307/2335364
- Balland, L., Estel, L., Cosmao, J.M., Mouhab, N., 2000. A genetic algorithm with decimal coding for the estimation of kinetic and energetic parameters. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 50, 121–135. doi:10.1016/S0169-7439(99)00057-X
- Berardi, S., Conte, V., Fiorani, G., Floris, B., Galloni, P., 2008. Improvement of ferrocene acylation. Conventional vs. microwave heating for scandium-catalyzed reaction in alkylmethylimidazolium-based ionic liquids. *J. Organomet. Chem.* 693, 3015–3020. doi:10.1016/j.jorganchem.2008.06.022
- Bertrand, D., 2005. Etalonnage multidimensionnel : application aux données spectrales. *Tech. l'ingénieur*.
- Birdwhistell, K.R., Nguyen, A., Ramos, E.J., Kobelja, R., 2008. Acylation of Ferrocene: A Greener Approach. *J. Chem. Educ.* 85, 261–262. doi:10.1021/ed085p261
- Box, G.E.P., Hill, W.J., 1967. Discrimination Among Mechanistic Models. *Technometrics* 9, 57–71.
- Box, G.E.P., Hunter, J.S., Hunter, W.G., 2009. *Statistics for Experimenters: Design, Innovation, and Discovery*, 2nd Editio. ed.

- Box, G.E.P., Lucas, H.L., 1959. Design of Experiments in Non-Linear Situations. *Biometrika* Trust 46, 77–90.
- Bozak, R.E., 1966. Acetylation of Ferrocene: A chromatography experiment for elementary organic laboratory. *J. Chem. Educ.* 43, 73. doi:10.1021/jo01356a002
- Broadhead, G.D., Osgerby, J.M., Pauson, P.L., 1958. Ferrocene Derivatives. Part V. Ferrocenealdehyde. *J. Chem. Soc.* 650–656. doi:10.1039/JR9580000650
- Bruckner, R., 2010. *Organic Mechanisms : Reactions, Stereochemistry and Synthesis*, Springer. ed.
- Burke, A.L., Duever, T.A., Penlidis, A., 1997a. Choosing the right model: Case studies on the use of statistical model discrimination experiments. *Can. J. Chem. Eng.* 75, 422–436.
- Burke, A.L., Duever, T.A., Penlidis, A., 1997b. Discriminating between the terminal and penultimate models using designed experiments: An overview. *Ind. Eng. Chem. Res.* 36, 1016–1035. doi:10.1021/ie960084d
- Burke, A.L., Duever, T.A., Penlidis, A., 1997c. Choosing the right model: Case studies on the use of statistical model discrimination experiments. *Can. J. Chem. Eng.* 75, 422–436.
- Burke, A.L., Duever, T.A., Penlidis, A., 1996. An experimental verification of statistical discrimination between the terminal and penultimate copolymerization models. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 34, 2665–2678. doi:10.1002/(SICI)1099-0518(19960930)34:13<2665::AID-POLA11>3.0.CO;2-A
- Burke, A.L., Duever, T.A., Penlidis, A., 1995. Model discrimination via designed experiments: Discrimination between the terminal and penultimate models based on rate data. *Chem. Eng. Sci.* 50, 1619–1634. doi:10.1016/0009-2509(95)00005-P
- Burke, A.L., Duever, T.A., Penlidis, A., 1994a. Model discrimination via designed experiments: discriminating between the terminal and penultimate models based on triad fraction. *Macromol. Theory Simul.* 3, 1005–1031. doi:10.1002/mats.1994.040030606
- Burke, A.L., Duever, T. a, Penlidis, A., 1994b. Model Discrimination Via Designed Experiments : Penultimate Models Based on Composition Data. *Macromolecules* 27, 386–399. doi:10.1021/ma00080a011
- Busetto, A.G., Hauser, A., Krummenacher, G., Sunnåker, M., Dimopoulos, S., Ong, C.S., Stelling, J., Buhmann, J.M., 2013. Near-optimal experimental design for model selection in systems biology. *Bioinformatics* 29, 2625–2632. doi:10.1093/bioinformatics/btt436
- Buzzi-Ferraris, G., Forzati, P., 1990. An improved version of a sequential design criterion for discriminating among rival multiresponse models. *Chem. Eng. Sci.* 45, 477–481.
- Buzzi-ferraris, G., Forzati, P., 1984. Sequential experimental design for model discrimination in the case of multiple responses. *Chem. Eng. Sci.* 39, 81–85.
- Buzzi-ferraris, G., Forzati, P., 1983. A new sequential experimental design procedure for discriminating among rival models. *Chem. Eng. Sci.* 38, 225–232.
- Buzzi-Ferraris, G., Manenti, F., 2009. Kinetic models analysis. *Chem. Eng. Sci.* 64, 1061–1074. doi:10.1016/j.ces.2008.10.062
- Byrd, R.H., Lu, P., Nocedal, J., Zhu, C., 1995. A limited memory algorithm for bound constrained optimization. *Soc. Ind. Appl. Math.* 16, 1190–1208. doi:10.1137/0916069

- Cabassud, M., Casamatta, G., Cognet, P., Prat, L.E., 2004. Méthodologie pour la détermination rapide de conditions opératoires optimales : application au réacteur discontinu, in: Bergel, A., Bertrand, J. (Eds.), *Méthodes de Génie Des Procédés : Étude de Cas*, Collection Mécanique Des Fluides Et Génie Des Procédés. Hermès Science Publishing, London, pp. 333–361.
- Cabassud, M., Cognet, P., Garcia, V., Le Lann, M. V, Casamatta, G., Rigal, L., 2005. Modeling and Optimization of Lactic Acid Synthesis by the Alkaline Degradation of Fructose in a Batch Reactor. *Chem. Eng. Commun.* 192, 37–41. doi:10.1080/009864490519852
- Carberry, J.J., Varma, A., 1987. *Chemical reaction and reactor engineering*, Marel Dekk. ed. New York, Basel.
- Carey, F., Sundberg, R., Mottet, M., Depovere, P., Guignard, A., 1996. La substitution aromatique, in: *Chimie Organique Avancée*. De Boeck Université, Paris ; Bruxelles , De Boeck, p. XXXII-802.
- Côme, G.-M., 1995a. Cinétique chimique générale Cinétique expérimentale. Tech. l'ingénieur.
- Côme, G.-M., 1995b. Cinétique chimique générale Modélisation mécanistique. Tech. l'ingénieur.
- Connors, K.A., 1990. *Chemical kinetics : the study of reaction rates in solution*. New York, Weinheim, Cambridge.
- Davidescu, F.P., Jørgensen, S.B., 2008. Structural parameter identifiability analysis for dynamic reaction networks. *Chem. Eng. Sci.* 63, 4754–4762. doi:10.1016/j.ces.2008.06.009
- Davis, J., Vaughan, D.H., Cardosi, M.F., 1995. An Enhanced Chromatographic Technique for the Preparative Scale Purification of Acetyl Ferrocene. *J. Chem. Educ.* 72, 266–267.
- De Brauwere, A., De Ridder, F., Pintelon, R., Elskens, M., Schoukens, J., Baeyens, W., 2005. Model selection through a statistical analysis of the minimum of a weighted least squares cost function. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 76, 163–173. doi:10.1016/j.chemolab.2004.10.006
- Delaplace, G., Loubière, K., Ducept, F., Jeantet, R., 2015. *Dimensional analysis of food processes*. Collection ISTE, Elsevier.
- Delaplace, G., Loubière, K., Ducept, F., Jeantet, R., 2014. *Modélisation en génie des procédés par analyse dimensionnelle : méthode et exemples résolus*. Lavoisier, Paris.
- Desplanches, H., Llinas, J.R., Chevalier, J.-L., 1980. Transferts thermiques entre un serpentin et des fluides newtoniens ou non-newtoniens agités par une turbine à pales inclinées dans une cuve. *Can. J. Chem. Eng.* 58, 160–170.
- Detle, H., Melas, V.B., Wong, W.K., 2005. Optimal Design for Goodness-of-Fit of the Michaelis–Menten Enzyme Kinetic Function. *J. Am. Stat. Assoc.* 100, 1370–1381. doi:10.1198/016214505000000600
- Di Benedetto, D., Breuil, P., 2007. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible. Tech. l'ingénieur.
- DiCiccio, T.J., Romano, J.P., 1988. A Review of Bootstrap Confidence Intervals. *J. R. Stat. Soc.* 50, 338–354.
- Dochain, D., Vanrolleghem, P. a., Van Daele, M., 1995. Practical identifiability of a biokinetic model of activated sludge respiration. *Water Res.* 29, 2561–2570. doi:10.1016/0043-1354(95)00105-T
- Domracheva, L.G., Karyakin, N. V., Sheiman, M.S., Kamelova, G. V., Larina, V.N., Suvorova, O.N.,

- Domrachev, G. a., 1999. Thermodynamics and molecular dynamics of some ferrocene derivatives. *Russ. Chem. Bull.* 48, 1647–1655. doi:10.1007/BF02494807
- Donahue, C.J., Donahue, E.R., 2013. Beyond acetylferrocene: The synthesis and NMR spectra of a series of alkanoylferrocene derivatives. *J. Chem. Educ.* 90, 1688–1691. doi:10.1021/ed300544n
- Donckels, B.M.R., 2009. Thesis, Optimal Experimental Design To Discriminate Among Rival Dynamic Mathematical Models. Ghent University.
- Donckels, B.M.R., De Pauw, D.J.W., De Baets, B., Maertens, J., Vanrolleghem, P. a., 2009. An anticipatory approach to optimal experimental design for model discrimination. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 95, 53–63. doi:10.1016/j.chemolab.2008.08.002
- Donckels, B.M.R., De Pauw, D.J.W., Vanrolleghem, P.A., De Baets, B., 2010a. An ideal point method for the design of compromise experiments to simultaneously estimate the parameters of rival mathematical models. *Chem. Eng. Sci.* 65, 1705–1719. doi:10.1016/j.ces.2009.11.009
- Donckels, B.M.R., De Pauw, D.J.W., Vanrolleghem, P.A., De Baets, B., 2010b. A Kernel-Based Method to Determine Optimal Sampling Times for the Simultaneous Estimation of the Parameters of Rival Mathematical Models. *J. Comput. Chem.* 30, 2064–2077. doi:10.1002/jcc.21171
- Donckels, B.M.R., De Pauw, D.J.W., Vanrolleghem, P. a., De Baets, B., 2012. Performance assessment of the anticipatory approach to optimal experimental design for model discrimination. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 110, 20–31. doi:10.1016/j.chemolab.2011.06.008
- Dréo, J., Siarry, P., 2003. Métaheuristiques pour l'optimisation difficile, Algorithmes (Eyrolles (Firme))). Eyrolles.
- Dumez, F.J., Hosten, L.H., Froment, G.F., 1977. The Use of Sequential Discrimination in the Kinetic Study of 1 -Butene Dehydrogenation. *Ind. Eng. Chem. Fundam.* 16, 298–301.
- Efron, B., 1982. The Jackknife, the Bootstrap, and other resampling plans. *Society for Industrial and Applied Mathematics.* doi:10.1137/1.9781611970319
- Efron, B., 1981. Nonparametric estimates of standard error : The jackknife, the bootstrap and other methods. *Biometrika* 68, 589–599.
- Eftaxias, a., Font, J., Fortuny, a., Fabregat, a., Stüber, F., 2006. Catalytic wet air oxidation of phenol over active carbon catalyst. *Appl. Catal. B Environ.* 67, 12–23. doi:10.1016/j.apcatb.2006.04.012
- Eftaxias, a, Font, J., Fortuny, a, Fabregat, a, Stüber, F., 2002. Nonlinear kinetic parameter estimation using simulated annealing. *Comput. Chem. Eng.* 26, 1725–1733. doi:10.1016/S0098-1354(02)00156-4
- Elzhov, A.T. V, Mullen, K.M., Spiess, A., Bolker, B., 2015. R Interface to the Levenberg-Marquardt Nonlinear Least-Squares Algorithm Found in MINPACK, Plus Support for Bounds.
- Elzhov, T. V, Mullen, K.M., Spiess, A.-N., Bolker, B., 2015. minpack.lm: R Interface to the Levenberg-Marquardt Nonlinear Least-Squares Algorithm Found in MINPACK, Plus Support for Bounds. R package version 1.2-0.
- Espie, D., Macchietto, S., 1989. The Optimal Design of Dynamic Experiments. *AIChE J.* 35, 223–229.
- Faber, N.M., Ferré, J., Boqué, R., Kalivas, J.H., 2003. Quantifying selectivity in spectrophotometric multicomponent analysis. *Trends Anal. Chem.* 22, 352–361. doi:10.1016/S0165-9936(03)00604-6

- Fedorov, V. V., 1972. Theory of optimal experiments. Academic Press, New York, San Francisco, Londres.
- Fisher, R.A., 1971. The design of experiments, 9th editio. ed. New York.
- Fletcher, R., 2013. Newton-like methods, in: Wiley (Ed.), Practical Methods of Optimization. Chichester, p. 456.
- Franceschini, G., Macchietto, S., 2008. Model-based design of experiments for parameter precision: State of the art. Chem. Eng. Sci. 63, 4846–4872. doi:10.1016/j.ces.2007.11.034
- Froment, G.F., 1975. Model discrimination and parameter estimation in heterogeneous catalysis. AIChE J. 21, 1041–1057. doi:10.1002/aic.690210602
- Froment, G.F., Mezaki, R., 1970. Sequential discrimination and estimation procedures for rate modeling in heterogeneous catalysis. Chem. Eng. Sci. 25, 293–301. doi:10.1016/0009-2509(70)80023-9
- Galvanin, F., Ballan, C.C., Barolo, M., Bezzo, F., 2013. A general model-based design of experiments approach to achieve practical identifiability of pharmacokinetic and pharmacodynamic models. J. Pharmacokinet. Pharmacodyn. 40, 451–467. doi:10.1007/s10928-013-9321-5
- Galvanin, F., Cao, E., Al-rifai, N., Dua, V., Gavrilidis, A., 2015. Optimal design of experiments. Chem. Today 33, 51–56. doi:10.1016/0377-2217(95)90051-9
- Galvanin, F., Macchietto, S., Bezzo, F., 2007. Model-Based Design of Parallel Experiments. Ind. Eng. Chem. Res. 46, 871–882. doi:10.1021/ie0611406
- Gauss, K.F., 1809. Liber Secundus. Inuestigatio orbitarum corporum coelestium ex obseruationibus geocentricis, in: Perthes, F., Besser, I.H. (Eds.), Theoria Motus Corporum Coelestium in Sectionibus Conicis Solem Ambientium. Hambourg, p. 261.
- Gilbert, J.C., Monti, S.A., 1973. The separation of ferrocene, acetylferrocene, and diacetylferrocene. A dry-column chromatography experiment. J. Chem. Educ. doi:10.1021/ed050p369
- Godfrey, K.R., Chapman, M.J., Vajda, S., 1994. Identifiability and indistinguishability of nonlinear pharmacokinetic models. J. Pharmacokinet. Biopharm. 22, 229–251. doi:10.1007/BF02353330
- Grewal, M., Glover, K., 1976. Identifiability of linear and nonlinear dynamical systems. IEEE Trans. Automat. Contr. 21, 833–837. doi:10.1109/TAC.1976.1101375
- Han, L., Zhou, Z., Bollas, G.M., 2016a. Model-Based Analysis of Chemical-Looping Combustion Experiments. Part I: Structural Identifiability of Kinetic Models for NiO Reduction*. ai 62, 2419–2431. doi:10.1002/aic.15225
- Han, L., Zhou, Z., Bollas, G.M., 2016b. Model-Based Analysis of Chemical-Looping Combustion Experiments. Part II: Optimal Design of CH₄-NiO Reduction Experiments. AIChE J. 62, 2432–2446. doi:10.1002/aic.15242
- Hartman, R.L., Jensen, K.F., 2009. Microchemical systems for continuous-flow synthesis. Lab Chip 9, 2495–2507. doi:10.1039/b906343a
- Haworth, D.T., Liu, T., 1976. Acetylation of Ferrocene. J. Chem. Educ. 53, 730–731.
- Heinemann, R.F., 1982. The effect of activation energy on tubular reactor multiplicity. Chem. Eng. Sci. 37, 128–131.

- Hessel, V., 2009. Process windows - gate to maximizing process intensification via flow chemistry. *Chem. Eng. Technol.* 32, 1655–1681. doi:10.1002/ceat.200900474
- Hibbert, D.B., 1993a. Genetic Algorithms in Chemistry. *Genet. algorithms Chem.* 19, 277–293. doi:10.1016/0169-7439(93)80028-G
- Hibbert, D.B., 1993b. A hybrid genetic algorithm for the estimation of kinetic parameters. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 19, 319–329. doi:10.1016/S0098-1354(98)00043-X
- Hill, W.J., Hunter, W.G., Wichern, D.W., 1968. A Joint Design Criterion for the Dual Problem of Model Discrimination and Parameter Estimation. *Technometrics* 10, 145–160.
- Hlaváček, V., Hofmann, H., 1970. Modeling of chemical reactors - XVI Steady state axial heat and mass transfer in tubular reactors An analysis of the uniqueness of solutions. *Chem. Eng. Sci.* 25, 173–185.
- Hlaváček, V., Hofmann, H., Votruba, J., Kubíček, M., 1973. Modeling of chemical reactors-XXVII. Steady state axial heat and mass transfer in tubular reactors. Effect of different values of Peclet numbers on the region of multiplicity. *Chem. Eng. Sci.* 28, 1897–1900. doi:10.1016/0009-2509(73)85073-0
- Hlaváček, V., Kubíček, M., Višňák, K., 1972. Modelling of chemical reactors-XXVI Multiplicity and stability analysis of a continuous stirred tank reactor with exothermic consecutive reactions A ??? B ??? C. *Chem. Eng. Sci.* 27, 719–742. doi:10.1016/0009-2509(72)85008-5
- Holman, J.P., 2010. Heat transfer, 10th editi. ed. Boston ; New York ; McGraw-Hill.
- Hoornaert, G., Slootheaekers, P.J., 1969. The Friedel Crafts acylation reaction. VIII. Elucidation of reaction intermediates by a kinetic study of the behaviour of the aromatic reacting hydrocarbon and an analysis of solvent effects. *Bull. des Sociétés Chim. Belges* 78, 257–270.
- Hu, R.J., Lei, M., Xiong, H.S., Mu, X., Wang, Y.G., Yin, X.F., 2008. Highly selective acylation of ferrocene using microfluidic chip reactor. *Tetrahedron Lett.* 49, 387–389. doi:10.1016/j.tetlet.2007.11.035
- Huang, Z., Jin, L., Han, H., Lei, A., 2013. The “kinetic capture” of an acylium ion from live aluminum chloride promoted Friedel-Crafts acylation reactions. *Org. Biomol. Chem.* 1810–1814. doi:10.1039/c3ob27094g
- Hunter, W.G., Reiner, A.M., 1965. Designs for Discriminating Between Two Rival Models. *Technometrics* 7, 307–323.
- INRS, 2010. Fiche Toxicologique Dichlorométhane.
- Issanchou, S., 2002. Thesis, Stratégie expérimentale pour la détermination de modèles cinétiques en milieu liquide-liquide. Institut Nationale Polytechnique de Toulouse.
- Issanchou, S., Cognet, P., Cabassud, M., 2005. Sequential experimental design strategy for rapid kinetic modeling of chemical synthesis. *AIChE J.* 51, 1773–1781. doi:10.1002/aic.10439
- Issanchou, S., Cognet, P., Cabassud, M., 2003. Precise parameter estimation for chemical batch reactions in heterogeneous medium. *Chem. Eng. Sci.* 58, 1805–1813. doi:10.1016/S0009-2509(03)00004-6
- Jähnisch, K., Hessel, V., Löwe, H., Baerns, M., 2004. Chemistry in Microstructured Reactors, *Angewandte Chemie - International Edition*. doi:10.1002/anie.200300577

- Kalogerakis, N., Luus, R., 1984. Sequential experimental design of dynamic systems through the use of information index. *Can. J. Chem. Eng.* 62, 730–737. doi:10.1002/cjce.5450620602
- Kamenski, D.I., Dimitrov, S.D., Odinzov, K.U., Temkin, O.N., 1990. Modelling the catalytic hydrochlorination of ethyne. *Appl. Catal.* 67, 159–168.
- Katare, S., Bhan, A., Caruthers, J.M., Delgass, W.N., Venkatasubramanian, V., 2004. A hybrid genetic algorithm for efficient parameter estimation of large kinetic models. *Comput. Chem. Eng.* 28, 2569–2581. doi:10.1016/j.compchemeng.2004.07.002
- Knopman, D.S., Voss, C.I., 1988. Discrimination among one-dimensional models of solute transport in porous media: Implications for sampling design. *Water Resour. Res.* 24, 1859–1876. doi:10.1029/WR024i011p01859
- Knopman, D.S., Voss, C.I., Garabedian, S.P., 1991. Sampling Design for Groundwater Solute Transport - Tests of Methods and Analysis of Cape-Cod Tracer Test Data. *Water Resour. Res.* 27, 925–949.
- Lacey, L., Dunne, a, 1984. The design of pharmacokinetic experiments for model discrimination. *J Pharmacokinet Biopharm* 12, 351–365.
- Leardi, R., 2007. Genetic algorithms in chemistry. *J. Chromatogr. A* 1158, 226–233. doi:10.1016/j.chroma.2007.04.025
- Logan, S., 1998. Introduction à la cinétique chimique : cours et exercices corrigés. Paris.
- López-Fidalgo, J., Tommasi, C., Camelia Trandafir, P., 2008. Optimal designs for discriminating between some extensions of the Michaelis-Menten model. *J. Stat. Plan. Inference* 138, 3797–3804. doi:10.1016/j.jspi.2008.01.014
- López-Fidalgo, J., Tommasi, C., Trandafir, P.C., 2007. An optimal experimental design criterion for discriminating between non-normal models. *J. R. Stat. Soc. Ser. B Stat. Methodol.* 69, 231–242. doi:10.1111/j.1467-9868.2007.00586.x
- Marquardt, D.W., 1963. An Algorithm for Least-Squares Estimation of Nonlinear Parameters. *J. Soc. Ind. Appl. Math.* 11, 431–441. doi:10.1137/0111030
- Mathieu, F., Commenge, J.-M., Falk, L., Lomel, S., 2013. Technologies comparison for iterative data acquisition strategies. *Chem. Eng. Sci.* 104, 829–838. doi:10.1016/j.ces.2013.09.053
- Mazera, D.J., Gesser, J.C., Pliego, J.R., 2007. On the mechanism of the reaction between aryl acetates and hydroxylamine. *Arkivoc* 199–214. doi:10.3998/ark.5550190.0008.f20
- McCabe, W.L., Smith, J.C., Harriott, P., 1993. Unit operations of chemical engineering, 5th editio. ed. McGraw-Hill, New York, McGraw-Hill.
- McKone, H.T., 1980. Acylation of ferrocene: Effect of temperature on reactivity as measured by reverse phase high performance liquid chromatography. *J. Chem. Educ.* 57, 380. doi:10.1021/ed057p380
- McMullen, J.P., Jensen, K.F., 2011. Rapid determination of reaction kinetics with an automated microfluidic system. *Org. Process Res. Dev.* 15, 398–407. doi:10.1021/op100300p
- More, J.J., 1978. The Levenberg-Marquardt algorithm: Implementation and theory. *Lect. Notes Math.* 105–116. doi:10.1007/BFb0067700
- Moros, R., Kalies, H., Rex, H.G., Schaffarczyk, S., 1996. A genetic algorithm for generating initial

- parameter estimations for kinetic models of catalytic processes. *Comput. Chem. Eng.* 20, 1257–1270. doi:10.1016/0098-1354(95)00173-5
- Newirth, T.L., Srouji, N., 1995. Acetylation of Ferrocene Using an Internal Standard. *J. Chem. Educ.* 72, 454–456.
- Ollivier, F., 1990. Thesis, Le problème de l'identifiabilité structurelle globale : approche théorique, méthodes effectives et bornes de complexité. Ecole Polytechnique.
- Pacheco, M.A., Peterso, E.E., 1986. A Novel Interpretation of Temperature versus Time Curves for Deactivating Catalyst Systems. *J. Catal.* 98, 380–385.
- Park, L.J., Park, C.H., Park, C., Lee, T., 1997. Application of genetic algorithms to parameter estimation of bioprocesses. *Med. Biol. Eng. Comput.* 35, 47–49. doi:10.1007/BF02510391
- Park, T.-Y., Froment, G.F., 1998. A Hybrid Genetic Algorithm for the Estimation of Parameters in Detailed Kinetic Models. *Comput. Chem. Eng.* 22, S103–S110.
- Petzold, L., 1983. Automatic Selection of Methods for Solving Stiff and Nonstiff Systems of Ordinary Differential Equations. *SIAM J. Sci. Stat. Comput.* 4, 136–148. doi:10.1137/0904010
- Pohjanpalo, H., 1978. System identifiability based on the power series expansion of the solution. *Math. Biosci.* 41, 21–33. doi:http://dx.doi.org/10.1016/0025-5564(78)90063-9
- Pontikakis, G.N., Stamatelos, a M., 2004. Identification of catalytic converter kinetic model using a genetic algorithm approach. *Proc. Inst. Mech. Eng. Part D J. Automob. Eng.* 218, 1455–1472. doi:10.1243/0954407042707696
- Prasad, K.B.S., Rao, S., 1977. Use of expected likelihood in sequential model discrimination in multiresponse systems. *Chem. Eng. Sci.* 32, 1411–1418. doi:10.1016/0009-2509(77)80237-6
- Prat, L., Devatine, A., Cognet, P., Cabassud, M., Gourdon, C., Elgue, S., Chopard, F., 2005. Performance evaluation of a novel concept “open plate reactor” applied to highly exothermic reactions. *Chem. Eng. Technol.* 28, 1028–1034. doi:10.1002/ceat.200500120
- Puxty, G., Neuhold, Y.M., Jecklin, M., Ehly, M., Gemperline, P., Nordon, A., Littlejohn, D., Katy Basford, J., De Cecco, M., Hungerb??hler, K., 2008. Multivariate kinetic hard-modelling of spectroscopic data: A comparison of the esterification of butanol by acetic anhydride on different scales and with different instruments. *Chem. Eng. Sci.* 63, 4800–4809. doi:10.1016/j.ces.2008.01.020
- Ranganathan, A., 2004. The Levenberg-Marquardt Algorithm 1–5.
- Reilly, P.M., 1974. The Use of Statistical Methods to Build Mathematical Models of Chemical Reacting Systems 52, 289–299.
- Reverte, C., Dirion, J., Cabassud, M., 2007. Kinetic model identification and parameters estimation from TGA experiments. *J. Anal. Appl. Pyrolysis* 79, 297–305. doi:10.1016/j.jaap.2006.12.021
- Rodriguez-Fernandez, M., Egea, J. a, Banga, J.R., 2006. Novel metaheuristic for parameter estimation in nonlinear dynamic biological systems. *BMC Bioinformatics* 7, 483. doi:10.1186/1471-2105-7-483
- Romano, M., Pradere, C., Sarrazin, F., Toutain, J., Batsale, J.C., 2015. Enthalpy, kinetics and mixing characterization in droplet-flow millifluidic device by infrared thermography. *Chem. Eng. J.* 273, 325–332. doi:10.1016/j.cej.2015.03.071

- Rosenblum, M., Santer, J.O., Glenn Howells, W., 1963. The Chemistry and Structure of Ferrocene. VIII. Interannular Resonance and the Mechanism of Electrophilic Substitution. *J. Am. Chem. Soc.* 85, 1450–1458. doi:10.1021/ja00893a015
- Rosenblum, M., Woodward, R.B., 1958. The Structure and Chemistry of Ferrocene. 111. Evidence Pertaining to the Ring Rotational Barrier. *J. Am. Chem. Soc.* 80, 5443–5449. doi:10.1021/ja01553a032
- Schaber, S.D., Born, S.C., Jensen, K.F., Barton, P.I., 2014. Design, execution, and analysis of time-varying experiments for model discrimination and parameter estimation in microreactors. *Org. Process Res. Dev.* 18, 1461–1467. doi:10.1021/op500179r
- Schwaab, M., Lemos, L.P., Pinto, J.C., 2008a. Optimum reference temperature for reparameterization of the Arrhenius equation. Part 2: Problems involving multiple reparameterizations. *Chem. Eng. Sci.* 63, 2895–2906. doi:10.1016/j.ces.2008.03.010
- Schwaab, M., Luiz Monteiro, J., Carlos Pinto, J., 2008b. Sequential experimental design for model discrimination. Taking into account the posterior covariance matrix of differences between model predictions. *Chem. Eng. Sci.* 63, 2408–2419. doi:10.1016/j.ces.2008.01.032
- Schwaab, M., Silva, F.M., Queipo, C. a., Barreto, A.G., Nele, M., Pinto, J.C., 2006. A new approach for sequential experimental design for model discrimination. *Chem. Eng. Sci.* 61, 5791–5806. doi:10.1016/j.ces.2006.04.001
- Scrucca, L., 2013. GA: A Package for Genetic Algorithms in R. *J. Stat. Softw.* 53, 1–37.
- Sedrati, Y., 1999. Stratégie expérimentale pour la détermination des modèles stoechio-cinétiques. Institut National Polytechnique de Toulouse.
- Sedrati, Y., Cabassud, M., Le Lann, M.V., Casamatta, G., 1999. Sequential experimental design strategy for kinetic parameters estimation. *Comput. Chem. Eng.* 23, S427–S430. doi:10.1016/S0098-1354(99)80105-7
- Shannon, C.E., 2001. A mathematical theory of communication. *Mob. Comput. Commun. Rev.* 5, 3–55.
- Shannon, C.E., 1948. A mathematical theory of communication. *Bell Syst. Tech. J.* 27, 623–656.
- Sinton, D., 2014. Energy: the microfluidic frontier. *Lab Chip* 14, 3127–3134. doi:10.1039/c4lc00267a
- Smith, M.B., 2013. Aromatic Substitution, Electrophilic, in: *March's Advanced Organic Chemistry : Reactions, Mechanisms, and Structure*. Hoboken (NJ), pp. 569–648.
- Soetaert, K., Petzoldt, T., Setzer, W.R., 2010a. Solving Differential Equations in R. *R J.* 2, 5–15.
- Soetaert, K., Petzoldt, T., Setzer, W.R., 2010b. Solving Differential Equations in R : Package deSolve 33, 1–25. doi:10.18637/jss.v033.i09
- Sorenson, H.W., 1980. *Parameter Estimation, Principles and Problems*. New York.
- Soustelle, M., 2011. *Cinétique chimique : éléments fondamentaux*. Hermes Science publications, Paris.
- Strigul, N., Dette, H., Melas, V.B., 2009. A practical guide for optimal designs of experiments in the Monod model. *Environ. Model. Softw.* 24, 1019–1026.

- Takors, R., Wiechert, W., Weuster-Botz, D., 1997. Experimental Design for the Identification of Macrokinetic Models and Model Discrimination. *Biotechnol. Bioeng.* 56, 564–576.
- Ternbach, M.B., Bollman, C., Wandrey, C., Takors, R., 2005. Application of model discriminating experimental design for modeling and development of a fermentative fed-batch L-valine production process. *Biotechnol. Bioeng.* 91, 356–368. doi:10.1002/bit.20504
- Tomassetti, M., Curini, R., D'Ascenzo, G., Ortiggo, G., 1981. HEAT CAPACITIES OF FERROCENE, ACETYL-, 1,1-DIACETYL, BENZOYL- AND 1,1'-DIBENZOYLFERROCENE BY DSC. *Thermochim. Acta* 48, 333–341.
- Tommasi, C., 2009. Optimal designs for both model discrimination and parameter estimation. *J. Stat. Plan. Inference* 139, 4123–4132. doi:10.1016/j.jspi.2009.05.042
- Tommasi, C., López-Fidalgo, J., 2010. Bayesian optimum designs for discriminating between models with any distribution. *Comput. Stat. Data Anal.* 54, 143–150. doi:10.1016/j.csda.2009.07.022
- Trambouze, P., Van Landeghem, H., Wauquier, J.P., 1984. *Les réacteurs chimiques*, Technip. ed. Paris.
- Vajda, S., Rabitz, H., 1989. State isomorphism approach to global identifiability of nonlinear systems. *Autom. Control. IEEE Trans.* 34, 220–223. doi:10.1109/9.21105
- Vajda, S., Rabitz, H., Walter, E., Lecourtier, Y., 1989. Qualitative and quantitative identifiability analysis of nonlinear chemical kinetic models. *Chem. Eng. Commun.* 83, 191–219.
- Van Ryswyk, H., Van Hecke, G.R., 1991. Attaining optimal conditions: An advanced undergraduate experiment that introduces experimental design and optimization. *J. Chem. Educ.* 68, 878–882. doi:10.1021/ed068p878
- Vanrolleghem, P. a., Van Daele, M., Dochain, D., 1995. Practical identifiability of a biokinetic model of activated sludge respiration. *Water Res.* 29, 2561–2570. doi:10.1016/0043-1354(95)00105-T
- Villermaux, J., 1993. *Génie de la réaction chimique : conception et fonctionnement des réacteurs*, 2e édition. ed. Paris, Londres, New York.
- Villermaux, J., 1991. Mixing effects on complex chemical reactions in a stirred reactor. *Rev. Chem. Eng.* 7, 51–108.
- Violet, L., Loubière, K., Rabion, A., Samuel, R., Hattou, S., Cabassud, M., Prat, L., 2016. Stoichio-kinetic model discrimination and parameter identification in continuous microreactors. *Chem. Eng. Res. Des.* 114, 39–51. doi:10.1016/j.cherd.2016.07.025
- Vogel, G.C., Perry, W.D., 1991. Preparation and characterization of iron sandwich complexes: Celebration of the 40th birthday of ferrocene. *J. Chem. Educ.* 68, 607–608. doi:10.1021/ed068p607
- Vukicevic, R.D., Ratkovic, Z.R., Vukicevic, M.D., Konstantinovic, S.K., 1998. A Novel Method for Preparation of Acylferrocenes. *Tetrahedron Lett.* 39, 5837–5838.
- Walter, E., Pronzato, L., 1996. On the identifiability and distinguishability of nonlinear parametric models. *Math. Comput. Simul.* 42, 125–134. doi:10.1016/0378-4754(95)00123-9
- Walter, E., Pronzato, L., 1994. *Identification de modèles paramétriques à partir de données expérimentales*, Masson. ed. Paris.
- Walter, E., Pronzato, L., 1993. Identifiabilité et non linéarité, in: Masson (Ed.), *Systèmes Non Linéaires*

. 1 . Modélisation, Estimation. Paris, pp. 113–146.

Walter, E., Pronzato, L., 1990. Qualitative and quantitative experiment design for phenomenological models - A survey. *Automatica* 26, 195–213. doi:10.1016/0005-1098(90)90116-Y

Wang, L., Kim, C.N., 2001. On the feasibility and reliability of nonlinear kinetic parameter estimation for a multi-component photocatalytic process. *Korean J. Chem. Eng.* 18(5), 652–661. doi:10.1007/BF02706382

Wasserman, L., 2004. *All of Statistics : A Concise Course in Statistical Inference*. Springer-Verlag, New York.

Wolf, D., Moros, R., 1997. Estimating rate constants of heterogeneous catalytic reactions without supposition of rate determining surface steps — an application of a genetic algorithm. *Chem. Eng. Sci.* 52, 1189–1199. doi:10.1016/S0009-2509(96)00479-4

Zacks, S., 2014. *Parametric statistical inference: Basic theory and modern approaches (Vol. 4)*, Pergamon P. ed. Elsevier, Oxford.

Zhou, Z., Han, L., Bollas, G.M., 2014. Kinetics of NiO reduction by H₂ and Ni oxidation at conditions relevant to chemical-looping combustion and reforming. *Int. J. Hydrogen Energy* 39, 8535–8556. doi:10.1016/j.ijhydene.2014.03.161

Annexe 1 – Liste des sous-programmes « R »

Name of the subprogram	Description
<i>edo</i>	Computes the values of the derivatives with time of the concentrations of all the present species (and eventually of temperature).
<i>edo.jac</i>	Computes the values of the double derivatives with time and parameters of the concentrations of all the present species (and eventually of temperature).
<i>edoadim</i>	Subprogram identical to <i>edo</i> but specific to dimensionless models
<i>ode</i>	Solves a system of ordinary differential equations
<i>modele</i>	Model concentration and temperature profiles, for given reactive system and initial experimental conditions
<i>modadim</i>	Subprogram identical to <i>modele</i> but specific to dimensionless models
<i>calcul.transfert</i>	Given geometric and thermal properties of a micro/millifluidic tubular reactor, calculates heat exchange coefficients (internal and global ones) of the system, following the method presented in Chapter 5, section I.2.4
<i>init.param</i>	For a given value of kinetic parameters, this subprogram shows a graphical comparison of model and experimental data, and the associated Gauss-Markov residue
<i>gauss.markov</i>	For a given value of kinetic parameters, this subprogram calculates a vector of the Gauss-Markov residuals comparing model and experimental data. Vector squared and summed by the optimization function <i>nls.lm</i>
<i>gauss.markov.adim</i>	Subprogram identical to <i>gauss.markov</i> , but specific to dimensionless models
<i>gauss.markov.c</i>	Subprogram identical to <i>gauss.markov</i> , but partial order of a homogeneous catalyst is added to the model parameters

<i>gauss.markov2</i>	Subprogram identical to <i>gauss.markov</i> , but it directly gives the residual sum of squares
<i>gauss.markov2.c</i>	Subprogram identical to <i>gauss.markov.c</i> , but it directly gives the residual sum of squares
<i>gauss.markov2.c.m</i>	Gives the opposite value of <i>gauss.markov2</i> (for maximisation instead of minimisation)
<i>gauss.markov2.adim.m</i>	Gives the opposite value of <i>gauss.markov2.adim</i> (for maximisation instead of minimisation)
<i>sensib.modele.PARECH</i>	Gives the sensitivity matrix of <u>one</u> model response with kinetic parameters for each sampling time (1 line per sample, 1 column per derivative)
<i>fisher</i>	Gives the Fisher information matrix
<i>sensib.modele.PARREP</i>	Gives the sensitivity matrix of model responses with kinetic parameters, for given experimental conditions (1 line per derivative, 1 column per response)
<i>prediction.x</i>	Gives the error prediction matrix of a kinetic model, for a given experiment
<i>buzzi.ferraris.max</i>	Gives the Buzzi-Ferraris and Forzati criterion
<i>buzzi.ferraris.min</i>	Gives the opposite value of the Buzzi-Ferraris&Forzati criterion
<i>hunter.reiner.maxadim</i>	Gives the Hunter&Reiner criterion for dimensionless models
<i>hunter.reiner.minadim</i>	Gives the opposite value of the Hunter&Reiner criterion for dimensionless models
<i>X.optimalite</i>	Gives the D-, A- or E-optimality criterion
<i>optim</i>	Basic optimiser of R. Use BFGS method with constraints

<i>nls.lm</i>	Levenberg-Marquardt optimiser of <i>min.pack</i> R package
<i>ga</i>	Genetic algorithm of <i>GA</i> R package

Annexe 2 – Arborescence des sous-programmes « R »

La Figure 77 présente l'arborescence des sous-programmes développés sous « R ».

La Figure 76 montre comment interpréter la schématisation de la Figure 77. La relation entre les sous-programmes est simplement la suivante : le sous-programme 2 nécessite le sous-programme 1, et fait donc un appel à ce dernier dans son script.



Figure 76

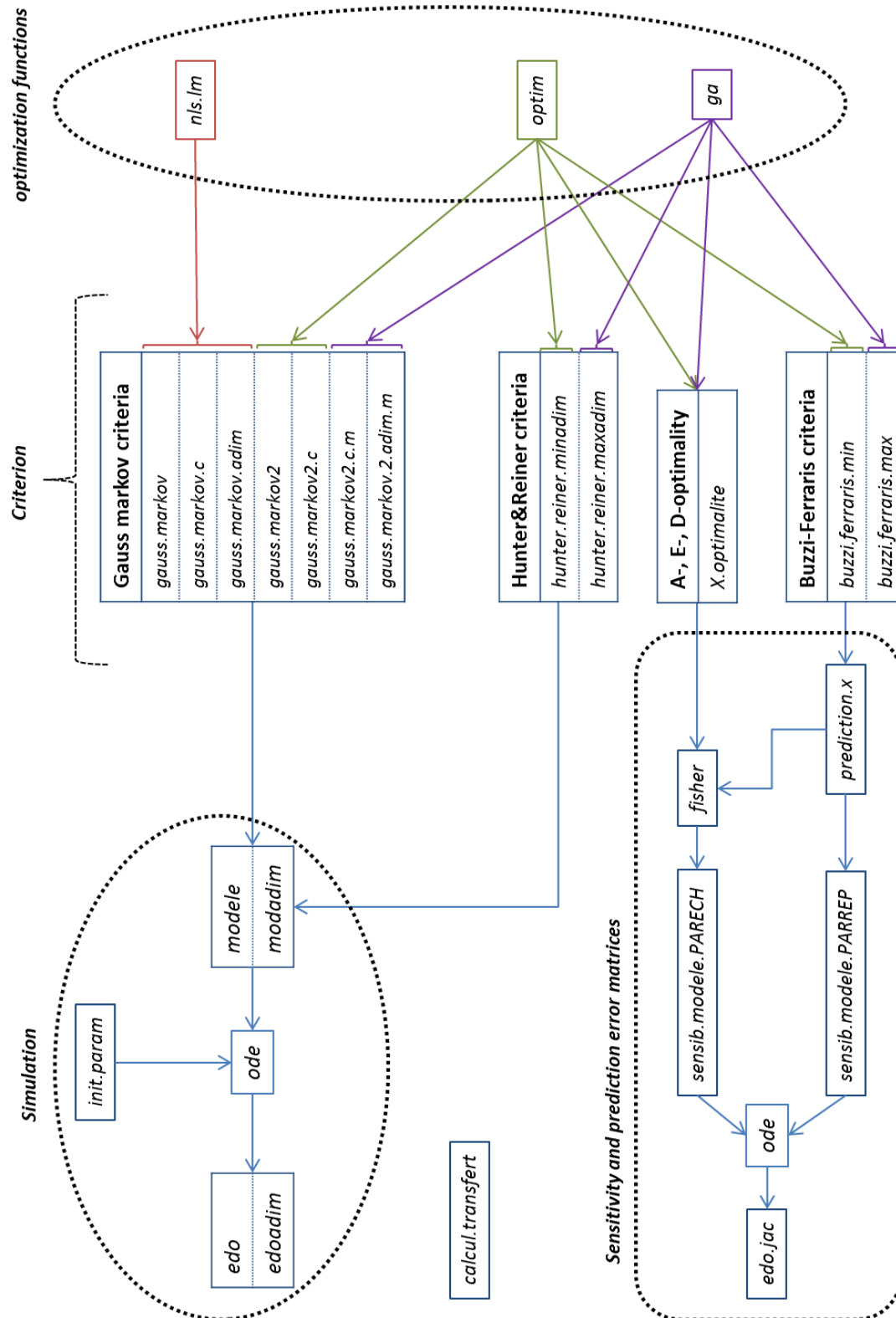


Figure 77 – Arborescence des sous-programmes

Annexes 3 – Synthèse des dérivés mono- et di-acétylés du ferrocène : principaux travaux

Tableau 68 - Principaux travaux incluant la synthèse des dérivés mono- et di- acétylés du ferrocène

Auteur	Réactif acétylé	Catalyseur	Solvant	Ratio acétyle:ferrocène	Température °C (RT = Room Temperature)	temps de synthèse min	Atmosphère inerte	Séparation/purification	Remarque
Graham (1957)	anhydride acétique	H ₃ PO ₄ (0,38eq, Ferrocène)	anhydride	—	100	10	—	1) trempe (glace) 2) neutralisation NaHCO _{3(aq)} 3) filtration, lavage du solide, séchage 5) sublimation, recristallisation	
Rosenblum (1958)	Chlorure d'acétyle	AlCl ₃ (1eq, acétyle)	DCM	2,8:1	RT	120	oui (N ₂)	1) trempe (glace) 2) filtration 3) extraction Chloroforme, séchage 4) concentration, cristallisation	synthèse du diacétyle recherchée
Goldberg (1963)	Chlorure d'acétyle	AlCl ₃ (1eq, acétyle)	DCM	1:1:1* *biferrocène	0 puis 20°C	30 (coulée) puis 120	oui (N ₂)	1) trempe (glace) 2) extraction DCM, séchage, évaporation, 3) Chromatographie séparative	présence de biferrocène
Bozak (1966)	anhydride acétique	H ₃ PO ₄ (1,2eq, Ferrocène)	anhydride	—	RT	10	non	1) trempe (glace) 2) neutralisation NaOH 3) cristallisation, filtration, lavage	—
Gilbert (1973)	anhydride acétique	H ₃ PO ₄	—	—	—	—	—	—	monoacétyle majoritaire
Haworth (1976)	anhydride acétique	H ₃ PO ₄ (3,8eq, Ferrocène)	anhydride	—	50-60-75	90	non	1) trempe (glace) 2) neutralisation NaHCO ₃ 3) extraction éther, séchage MgSO ₄ , évaporation, 4) dissolution dans chloroforme	—

Annexes 3 – Synthèse des dérivés mono- et di-acétylés du ferrocène : principaux travaux

Auteur	Réactif acétylé	Catalyseur	Solvant	Ratio acétyle:ferrocène	Température °C (RT = Room Temperature)	temps de synthèse min	Atmosphère inerte	Séparation/purification	Remarque
McKone (1980)	anhydride acétique	H ₃ PO ₄ (1eq, Ferrocène)	anhydride	—	45-100	0,1 à 25	non	1) trempe (glace), 2) filtration, lavage (eau), séchage (air) 3) dissolution du solide dans le méthanol	conversion du ferrocène importante, Monoacétyle formé en majorité, Synthèse du diacétyle plus importante à température et temps de séjour plus importants
Tomassetti (1981a)	anhydride acétique	H ₃ PO ₄ (0,37eq, Ferrocène)	anhydride	—	100	10	oui (N ₂)	1) trempe (glace) 2) neutralisation NaHCO _{3(aq)} 3) filtration 4) chromatographie séparative 5) sublimation	synthèse de l'acétyle
Tomassetti (1981b)	Chlorure d'acétyle	AlCl ₃ (1eq, acétyle)	DCM	2,5:1	RT	120	oui (N ₂)	1) trempe (glace) 2) extraction chloroforme 3) concentration 4) cristallisation 5) sublimation	synthèse du diacétyle
Van Ryswyck (1991)	anhydride acétique	H ₃ PO ₄ (1eq, Ferrocène)	anhydride	8,1:1*	102*	2,75*	non	1) trempe (glace) 2) filtration, lavage (eau), séchage (air), 3) Dissolution du solide dans le méthanol	*optimum trouvé (ratio testé de 1:1 à 20:1, temps testé de 2 à 3,6 min)

Annexes 3 – Synthèse des dérivés mono- et di-acétylés du ferrocène : principaux travaux

Auteur	Réactif acétylé	Catalyseur	Solvant	Ratio acétyle:ferrocène	Température °C (RT = Room Temperature)	temps de synthèse min	Atmosphère inerte	Séparation/purification	Remarque
Newirth (1995)	Chlorure d'acétylé	AlCl ₃ (1-2eq, acétylé)	DCM	1:1 2:1	RT	30	non	1) trempe (glace) 2) neutralisation NaOH 3) extraction DCM, séchage NA ₂ SO ₄	monoacétylé favorisé avec chlorure d'éthanoyle concentré, diacétyl favorisé avec catalyseur concentré
Davis (1995)	anhydride acétique	H ₃ PO ₄ (1,8eq, Ferrocène)	anhydride	—	50	10	non	1) trempe (acétate de sodium) 2) lavage à l'eau puis à la solution de NaHCO ₃ 3) extraction DCM, séchage MgSO ₄ , évaporation, 4) Chromatographie séparative	
Domracheva (1999)	Chlorure d'acétylé	AlCl ₃	—	—	—	—	—	purification par recristallisation	AlCl ₃ plus concentré pour la synthèse du diacétylferrocène
Hu (2008)	anhydride acétique	H ₃ PO ₄ (10eq, Ferrocène)	anhydride	—	15-25	0,6 à 7,3	non	1) neutralisation NaHCO _{3(aq)} 2) extraction hexane	microréacteur et chimie en continu, Conversion presque totale
Berardi (2008)	Chlorure d'acétylé/ anhydride acétique	Sc(OTf) ₃	DCM, MeNO ₂ , MeCN	5:1*	50*	150*	oui (N ₂) puis non*	1) évaporation du solvant 2) chromatographie séparative	*meilleures conditions classiques
Donahue (2013)	anhydride acétique	BF ₃ , Et ₂ O	DCM	—	—	—	—	—	—

STRATEGIES EXPERIMENTALES OPTIMALES POUR LA DISCRIMINATION DE MODELES STœCHIO-CINETIQUES

La détermination des cinétiques réactionnelles est incontournable en génie de la réaction. Sans quoi on ne peut dimensionner convenablement un réacteur. Cependant, la complexité de certains systèmes réactionnels, tels que ceux rencontrés dans les industries de la chimie fine ou pharmaceutique, nécessite de fournir des efforts expérimentaux souvent rédhibitoires, en termes de moyens comme de temps. Pour réduire ces efforts, les méthodologies de planification expérimentales pour la modélisation cinétique s'avèrent particulièrement efficaces, soit pour la détermination précise des paramètres d'un modèle soit pour la discrimination de plusieurs modèles potentiels. Les objectifs de ces travaux de thèse sont de développer des méthodologies pour discriminer divers modèles cinétiques parmi un ensemble de possibles et d'éprouver ces méthodologies sur des applications numériques et/ou expérimentales. Ces méthodologies s'appuient sur un processus itératif, qui, étape par étape, mène à la sélection d'un modèle, à la détermination de ses paramètres et à sa validation. Une fois la méthodologie explicitée, un premier cas d'étude « numérique » a été traité, consistant en un système réactionnel pour lequel plusieurs modèles étaient proposés, basés sur différents schémas réactionnels. L'objectif était ici de trouver le bon schéma par application de la méthodologie. Ensuite, un cas d'étude expérimental a été considéré, l'acylation catalytique du ferrocène, dont le modèle cinétique n'était pas connu. La méthodologie appliquée a conduit à la proposition de plusieurs modèles cinétiques et à la sélection du plus adapté. Le dernier cas d'étude s'est intéressé à la modélisation des réactions exothermiques en micro/milliréacteur continu. Une attention particulière a été d'abord portée sur une modélisation adaptée à ces systèmes réactionnels, à travers un formalisme basé sur des nombres adimensionnels. Par la suite, plusieurs applications « numériques » de la méthodologie de discrimination de modèles ont été proposées, dont l'objectif était la discrimination du comportement thermique des réacteurs (isotherme versus isopéribolique). L'ensemble de ces résultats a permis de montrer comment et pourquoi les méthodologies de planification expérimentale utilisent efficacement les données déjà accumulées sur les modèles pour choisir au mieux chaque nouvelle expérience en fonction des objectifs fixés. Les expériences les plus pertinentes peuvent être ainsi ciblées pour atteindre rapidement ces objectifs. Les efforts expérimentaux sont ainsi optimisés, ainsi que la recherche de modèles cinétiques et thermiques.

Mots-clés : discrimination de modèles, cinétique, microfluidique, planification expérimentale, transfert thermique

EXPERIMENTAL DESIGN STRATEGIES FOR DISCRIMINATION OF STOICHIOKINETIC MODELS

Knowledge on kinetics is essential for chemical reactor modelling. Yet when chemical systems are very complex, development of good kinetic models leads to expensive and time consuming experiments, often prohibitive. Our goal is to develop efficient numerical methods to design the optimal experiments to select the best model among many possible candidates while precisely estimating its kinetics parameters. The gain is double: reduction of experiments and acquisition of more accurate information. Several study cases will enable the assessment of these methodologies. Optimal experimental design methodologies are based on iterative procedures, leading to the selection of the more accurate model, and to the identification of its parameters. In the present work, a first numerical study case is chosen as an illustration of the method, consisting on the discrimination of four synthesis pathway that are potential candidates to describe a reactional system. It is showed how the developed method can smartly choose experiments to lead to the choice of the accurate pathway. The second study case is the experimental study of the catalytic acetylation of ferrocene, for which any accurate kinetic models have not been found yet. Thanks to the iterative design of experiments, it is possible to characterize, very quickly, the order of reaction and how the catalyst effect has to be considered. The last part of this work deals with exothermic reactions and the coupling between thermal transfer and chemical reactions in milli/micro-reactors. The use of dimensionless numbers is proposed to reduce the number of parameters implied in such systems and to analyse the thermal behaviour of microreactors. Then, the aim is to illustrate how to discriminate thermal behaviours using the discriminatory methodology, through several study cases. Those examples demonstrate that iterative design of experiments is an efficient method to find the best experiments to solve the issues for selecting a model among others and for determining the associated parameters. This offers the advantages to reduce the experimental efforts in time and in matter, and thus to unlock modelling of many complex chemical systems.

Key words: model discrimination, kinetics, microreactors, experimental design, heat transfer